



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**RADYOTERAPİ ALMIŞ NAZOFARENKS KANSERLİ
HASTALARDA PD-L1, PD-1 VE EBV EKSPRESYONUNUN
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba YILMAZ

KONYA-2024



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**RADYOTERAPİ ALMIŞ NAZOFARENKS KANSERLİ
HASTALARDA PD-L1, PD-1 VE EBV EKSPRESYONUNUN
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Tuğba YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Gül KANYILMAZ

KONYA-2024

TEŐEKKÖR

Radyasyon onkolojisi araştırma görevlisi olarak bulunduğum süre boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta tez danışmanım Doç. Dr. Gül KANYILMAZ olmak üzere, değerli hocalarım Doç. Dr. Berrin BENLİ YAVUZ ve Doç. Dr. Meryem AKTAN'a

Bu alışma 221518037 proje numarası ile desteklenmiş olup katkılarından dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Tez sürecinde her türlü desteği veren Patoloji anabilim dalından değerli hocam Doç. Dr. Sıddıka Fındık'a ve Uzm. Dr. Seda Taş Ayçiçek'e

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli araştırma görevlisi arkadaşlarım ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi anabilim dalının tekniker, fizik, servis, sekreterlik ekiplerine,

İlk ğretmenlerim, hayattaki en büyük şansım olan her an yanımda bulunan sevgili annem Necla YILMAZ ve babam Remzi YILMAZ'a çok teşekkr ederim.

Dr. Tuğba YILMAZ

MAYIS 2024

ÖZET

RADYOTERAPİ ALMIŞ NAZOFARENKS KANSERLİ HASTALARDA PD-L1, PD-1 VE EBV EKSPRESYONUNUN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Tuğba YILMAZ, Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya

Amaç: Baş boyun skuamöz hücreli karsinomu (BBSHK) dâhil birçok malignitede PD-L1 ekspresyonu bildirilmiştir. Ancak BBSHK çalışmalarında genellikle farklı doğası gereği nazofarenks kanseri (NFK) tanılı hastalar dâhil edilmemiştir. Bu sebeple biz NFK tanılı hastalarda Programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1), Programlı hücre ölümü 1 (PD-1) ve Epstein-Barr virus (EBV) ekspresyonunun sağkalım üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Bu tek merkezli, retrospektif çalışmaya Ocak 2010 - Mart 2022 tarihleri arasında küratif radyoterapi almış metastatik olmayan NFK tanılı hasta dahil edildi. PD-L1, PD-1 ve EBV verileri immünohistokimyasal boyanma sonucu elde edildi. Tümör proporsiyon skoru (TPS) ve Kombine pozitif skor (CPS) skorları hesaplandı. Verilerin değerlendirilmesinde bağımsız örneklem t testi, ki kare testi, bağımlı örneklem t testi, tekrarlı ölçümler varyans analizi, ROC analizi, Kaplan Meier analizi ve Cox regresyon analizinden yararlanıldı. Anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 60 hastanın %74,1'i EBV negatifti. 29'u PD-L1 \geq 1, 30'u CPS \geq 1 ve 36'sında TPS \geq 43 olarak saptandı. TPS değeri \geq 43 olanlarda (Total sağkalım) GS, (Progresyonsuz sağkalım) PFS ve (Metastazsız sağkalım) MFS ortalaması TPS değeri $<$ 43 olanlara göre daha yüksekti ($p < 0,05$). TPS \geq 43 olanlarda tam cevap oranı TPS $<$ 43 olanlara göre tedaviye yanıt cevap daha yüksekti ($p < 0,05$). PD-L1 grupları ($<$ 1, \geq 1) ve CPS grupları ($<$ 1, \geq 1) arasında tümör volümü (NF GTV (cm³)) ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmakta idi ($p < 0,05$). PD-L1 \geq 1 olan grup PD-L1 $<$ 1'e göre ve CPS \geq 1 olan grup CPS $<$ 1'e göre tümör volümü daha yüksek saptanmış idi ($p < 0,05$).

Sonuç: Metastatik olmayan NFK'de TPS skoru ile tedavi yanıtı öngörülüp adjuvan tedaviler planlanabilir. Ancak klinik pratiğe geçebilmesi için geniş katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: PD-L1, CPS, TPS, Nazofarenks kanseri

Bu çalışma; Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 221518037 proje numarası ile desteklenmiştir.

ABSTRACT

THE EVALUATION OF THE EFFECT OF PD-L1, PD-1, AND EBV EXPRESSION ON OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH NASOPHARYNX CANCER WHO RECEIVED RADIOTHERAPY

Tugba YILMAZ MD, Medical Specialization Thesis, Konya

Objective: Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is reported to be highly expressed in various tumour types including head neck squamous cell carcinoma (HNSCC). However most of the HNSCC studies were excluded patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC). For this reason, we aimed to investigate Programmed death-ligand 1 (PD-L1), Programmed cell death -1 (PD-1) and Epstein-Barr virus (EBV) expressions and affect on survival in patients diagnosed with NPC.

Method: Patients diagnosed with non metastatic NPC treated with definitive radiation therapy between January 2010 and March 2022 were included in this single centre, retrospective study. PD-L1, PD-1 and EBV data were obtained as a result of immunohistochemical staining. Tumor proportion score (TPS) and Combined positive score (CPS) scores were calculated. Independent sample t test, chi square test, dependent sample t test, repeated measures analysis of variance, ROC analysis, Kaplan Meier analysis and Cox regression analysis were used to evaluate the data. $P < 0.05$ was accepted for significance.

Results: 74.1% of the 60 patients included in the study were EBV negative. 29 patients had $PD-L1 \geq 1$, 30 had $CPS \geq 1$, and 36 had $TPS \geq 43$. The mean overall survival (OS), progression free survival (PFS) and metastasis free survival (MFS) in patients with $TPS \geq 43$ are higher than in those with $TPS < 43$ ($p < 0.05$). The complete response rate in patients with $TPS \geq 43$ is higher than in those with $TPS < 43$ ($p < 0.05$). There is a statistically significant difference in mean tumor volume (NF GTV (cm³)) between PD-L1 groups (< 1 , ≥ 1) and CPS groups (< 1 , ≥ 1) ($p < 0.05$). Tumor volume was found to be higher in the $PD-L1 \geq 1$ group compared to $PD-L1 < 1$ and in the $CPS \geq 1$ group compared to $CPS < 1$ ($p < 0.05$).

Conclusion: In non-metastatic NPC, treatment response can be predicted with TPS score and adjuvan treatments can be planned. However, prospective studies with large participation are needed before it can be implemented into clinical practice.

Keywords: PD-L1, CPS, TPS, Nasopharyngeal carcinoma

This study; scientific research projects unit of Necmettin Erbakan University supported with 221518037 project number.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR, GRAFİKLER	vii
ŞEKİLLER, RESİMLER	viii
KISALTMALAR	ix-xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nazofarenks Kanseri	3
2.1.1.Nazofarenksin Fonksiyonu ve Anatomisi	3
2.1.2.Nazofarenksin Embriyolojisi	4
2.1.3.Nazofarenksin Kan Damarları, Lenfatikleri, Sinirleri ve Kasları	4
2.1.4. Boyun Lenf Nodu Bölgeleri	6
2.1.5. Nazofarenks Kanseri Epidemiyolojisi	10
2.1.6. Nazofarenks Kanseri Etiyolojisi	12
2.1.7. Nazofarenks Kanseri Tanısı	15
2.1.7.1. Klinik ve Patolojik Değerlendirme	15
2.1.7.2. Görüntüleme Yöntemleri	16
2.1.7.3. Nazofarenks Kanserinde Evreleme	17
2.2. Nazofarenks Kanserinde Tedavi	20
2.2.1. Radyoterapi	21
2.2.1.1. Boyun lenf nodu ışınlanması	25
2.2.2. Kemoterapi	26
2.2.3. Hedefli Tedaviler	28
2.2.4. Cerrahi	29
2.2.5. Tedavinin Yan Etkileri	29
2.2.5.1. Akut Yan Etkileri	29
2.2.5.2. Geç Yan Etkileri	30
3.HASTALAR VE YÖNTEM	31
3.1. Verilerin Toplanması	31
3.2. Patolojik Değerlendirme	31
3.3. İstatistiksel Analiz	34
4.BULGULAR	35
4.1. Demografik Veriler	35
4.2. Patolojik Veriler	35
4.3. Klinik Veriler	36
4.4. Takip ile İlgili Veriler	42
5.TARTIŞMA	45
6.SONUÇ	50
7.KAYNAKLAR	51

TABLolar

Tablo 1. Robbins sınıflandırılmasından modifiye edilen boyun lenf nodu seviyeleri	8
Tablo 2. Histopatolojik sınıflandırmaların karşılaştırmalı tablosu	16
Tablo 3. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 2017 yılında yayınlanan 8. evrelendirmesine göre nazofarenks kanserinde TNM evrelerinin açıklamaları	18-19
Tablo 4. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 2017 yılında yayınlanan 8. evrelendirmesine göre nazofarenks kanserinde evreler	20
Tablo 5. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) klavuzuna (Versiyon 2.2024) göre NFK tedavi seçenekleri gösterilmiştir	20
Tablo 6. Çalışmaya dâhil edilen NFK tanılı hastaların tanı anındaki patolojik gradları, EBV, PD-L1, CPS, TPS verileri	35
Tablo 7. Çalışmaya dâhil edilen NFK tanılı hastaların tedavi detayları	36
Tablo 8. Çalışmaya Hastaların RT öncesi ve sonrası kan parametrelerinin zamanla değişiminin incelenmesi	37
Tablo 9. Eozinofil ölçümlerinin zamanla değişiminin incelenmesi	38
Tablo 10. Parametrelerde ROC analizi ile Cut-off değerinin belirlenmesi	38
Tablo 11. Laboratuvar değerlerinin örneklem alt gruplarında Pre-RT, Post-RT, Zamanla farkı değişimi	41
Tablo 12. Parametrelere göre sağ kalım sürelerinin incelenmesi	42
Tablo 13. TPS ölçümünü sağ kalım üzerindeki etkisinin incelenmesi	44

GRAFIKLER

Grafik 1. ROC analizinin TPS, PD-L1 ve CPS için grafikleri	39
Grafik 2. TPS, PD-L1 ve CPS için OS grafikleri	43
Grafik 3. TPS, PD-L1 ve CPS için PFS grafikleri	43
Grafik 4. TPS, PD-L1 ve CPS için MFS grafikleri	43

ŞEKİLLER

Şekil 1. Nazofarenksin anatomik yapıları. a) Axial BT kesiti. b) Sagittal planda şematik çizim	4
Şekil 2. a) Medyan radyograf görüşünden baş boyun lenfatik yolağı b) Lenfatik yolakların bileşiminden oluşmuş görüntü. Sarı- nasal kavite lenfatiklerini, Mavi-yumuşak damak lenfatiklerini, yeşil lenf nodlarını, Kırmızı- karotid arteri, Koyu kahverengi- longus kasını, Açık kahverengi- kalan farengeal ve nasal duvarları temsil etmektedir	5
Şekil 3. Sağ boyunda yer alan üçgenler ve anatomik yapıların şematik çizimi	7
Şekil 4. Robbins sınıflandırılmasından modifiye edilerek isimlendirilen baş boyun lenf nodu grupları	7
Şekil 5. Nazofarenks kanserinde boyun seviyelerine göre rejyonel lenf nodu metastazı oranları a) Lenf nodu tutulum yüzdeleri şematize edilmiştir. b) Lenf nodu pozitifliği ve boyun seviyelerinin tutulum riski açısından risk grupları	9
Şekil 6. a) Nazofarenks kanserinde boyun seviyelerine göre rejyonel lenf nodu metastazı oranları b) Parotid lenf nodu metastazı olan nazofarenks kanserinde boyun seviyelerine göre rejyonel lenf nodu metastazı oranları	10
Şekil 7. NFK için Dünya genelindeki vakaları içeren 2020 yılı GLOBOCAN verilerinden elde edilmiş tahmini vaka sayılarının harita üzerinde gösterimi, insidans grafiği, mortalite grafiği ve 5 yıllık prevalans grafiği gösterilmektedir	12
Şekil 8. EBV, çevresel faktörler ve genetik yatkınlık işbirliği ile NFK modelinin çok basamaklı şematizasyonu. CCND1: Siklin D1, CDKN2A: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A, EBV: Epstein Barr virüsü, HLA: human lökosit antijeni	13
Şekil 9. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 7. ve 8. evrelendirmeleri arasındaki farklılıklar: A) T2 ve T4 arasındaki yumuşak doku tutulum değişimi ve B) N3 kriterinin alt boyun (kırmızı ile gösterilen krikoid kıkırdak kaudal sınırının altı) yerine supraklavikular fossa (mavi) olarak değişimi (CS: Karotid boşluk, LP: Lateral pterigoid kas, M: Masseter kası, MP: Medial pterigoid kas, PG: Parotis bezi, PPS: Parafarengeal alan, PV: Prevertebral kas, T: Temporal kas)	19
Şekil 10. Kafatasında bulunan NFK konturlaması ile ilgili bazı foramenler gösterilmiştir. A) Foramen Ovale B) Foramen Lacerum	23
Şekil 11. Kafatasında bulunan NFK konturlaması ile ilgili Foramen Rotundum ve etrafındaki anatomik yapıların şematize edilmiş hali ile BT görüntülerinde gösterimi	23
Şekil 12. Hücreler arası PD-1, PD-L1 etkileşimi ve tümör mikroçevresi	28
Şekil 13. CPS ve TPS hesaplanması. PD-L1 için tümörün şematik görünümü	34

RESİMLER

Resim 1. PD-L1: Tümör hücrelerinde membranöz ekspresyon görülmüştür	32
Resim 2. PD-1: Tümör hücrelerinde ekspresyon görülmezken lenfositlerde pozitif ekspresyon izlenmiştir (İnternal control)	33
Resim 3. EBV: Tümör hücrelerinde membranöz ve sitoplazmik ekspresyon görülmüştür	33

KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
BB	: Baş boyun
BBSHK	: Baş boyun sküamöz hücreli kanser
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cm	: Santimetre
CPS	: Kombine pozitif skor
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4
CTV	: Klinik hedef hacim
DFS	: Hastalıksız sağkalım
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DMFS	: Uzak metastassız sağkalım
EBNA/IgA	: EBV nükleer antijen 1 IgA antikorları
EBV	: Epstein-Barr virus
FDA	: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
Gy	: Gray
GTV	: Gros tümör hacim
H&E	: Hematoksilen-Eozin
Hg	: Hemoglobin
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HPV	: İnsan papillomavirus
HRR	: Hemoglobin /RDW oranı
ICI	: İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin
IT	: İmmünoterapi
KPS	: Karnofsy performans skoru
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
LFFS	: Lokal başarısız hayatta kalma
LN	: Lenf nodu
Lymp	: Lenfosit

MFS	: Metastazsız sağkalım
mm	: Milimere
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
Neu	: Nötrofil
NF	: Nazofarenks
NFK	: Nazofarenks kanseri
NLR	: Nötrofil/platelet oranı
OF	: Orofarenks
ORR	: Genel yanıt oranı
GS	: Genel sağkalım
PD-1	: Programlı hücre ölümü 1
PD-L1	: Programlanmış ölüm ligandı 1
PD-L2	: Programlanmış ölüm ligandı 2
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
PLR	: Platelet/lenfosit oranı
PLN	: Parotid lenf nodu
Plt	: Platelet
Post-RT	: RT sonrası
Pre-RT	: RT öncesi
PTV	: Planlanan hedef volüm
RDW	: Kırmızı hücre dağılım genişliği
RFS	: Rekürrensiz sağkalım
RRFS	: Rejyonel relapssız sağkalım
R/M	: Rekürrent/Metastatik
RRFS	: Rejyonel relapssız sağkalım
RT	: Radyoterapi
SHK	: Skuamöz hücreli karsinom
SKF	: Supraklavikular fossa
SPLUNCH	: Kısa damak akciğer ve nazal epitelyum kolon 1
TLR8	: Toll-like receptor 8

TNM	: Tümör, Nod, Metastaz
TPS	: Tümör proporsiyon skoru
UICC	: Kansere karşı uluslar arası birlik
VCA/IgA	: EBV kapsül antijenine karşı IgA antikoru
VMAT	: Volümetrik yoğunluk ayarlı ark tedavisi
YART	: Yoğunluk ayarlı radyoterapi
YE	: Yan etki
WBC	: Beyaz kan hücresi
¹⁸ F- FDG PET	: ¹⁸ F- flurodeoksiglukoz kullanılarak pozitron emisyon tomografi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nazofarenks kanseri (NFK), epidemiyolojisi, patolojisi, doğal seyri ve tedavi cevabı ile diğer baş boyun tümörlerinden farklılık göstermektedir. Güney Asya’da endemik bir tümör olup undiferansiye patolojik tipi ve Epstein-Barr virüs (EBV) ilişkisi bu bölgelerde sıktır. Diferansiye alt tip ise dünyanın diğer bölgelerinde çoğunlukla karşılaşılan alt tiptir. Klinik olarak invaziv ve metastatik seyretmekte, ancak radyoterapi (RT) ve kemoterapiye (KT) sensitiftir. Gelişen RT teknolojileri ile birlikte lokal kontrolde başarı elde edilmiştir. Lokal kontrol başarısı ile birlikte genel sağkalım (GS) son dekatlarda giderek artmakta ve takiplerinde hastalar stabil lokal kontrole sahipken uzak metastaz ile karşımıza gelmektedir. Uzak metastaz kontrolünün sağlayabilmesi için yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (Nakanishi ve ark., 2017).

Bir immunoterapi (IT) çeşiti olan immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI), kanser tedavisinde birçok kanser çeşidinde tek başına veya kombinasyon halinde kullanımı ile köşe taşı haline gelmiştir (Guven, Stephen, Sahin, Cakir, & Aksoy, 2024). ICI genel olarak 3 gruba ayrılır: PD-1 (Programlanmış hücre ölümü 1), PD-L1 (Programlanmış hücre ölüm ligandı 1), CTLA-4 inhibitörleri (Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4) (Schardt, 2020; Shiravand ve ark., 2022).

Anti-PD1 çalışmalarında rekürren/metastatik (R/M) baş boyun (BB) skuamöz hücreli kanser (BBSHK)’lerinde tek başına birinci basamak KT veya setuksimaba kıyasla GS avantajı saptanmış olup PD-L1 ekspresyon seviyesi, klinik veriler ve PD-L1 harici biyobelirteç ile tedavi seçeneğinin hastaların lehine değişebileceği vurgulanmaktadır (Burtness ve ark., 2019; Freeman ve ark., 2000). Non-metastatik NFK, risk faktörlerinin ve klinik davranışının farklı olması nedeni ile bu çalışmalara dahil edilmemiştir. BBSHK’nin ana risk faktörleri sigara, alkol ve insan papillomavirus (HPV) iken, NFK EBV ile ilişkilidir. Ayrıca BBSHK lenfatik yayılım aracılığı ile lokorejyonel yayılım gösterirken, NFK erken hematogen metastazlarla ilişkili olabilmektedir. Bu sebeple de daha yoğun KT rejimleri ile tedavi edilmeye çalışılmasına rağmen 7 aylık progresyonsuz sağkalım (PFS) ve 2 yıllık GS ile sadece KT rejimleri ile halen beklenenin çok altındadır. Bu sebeple diğer tedavi yaklaşımlarına ivedilikle ihtiyaç duyulmaktadır (Guven ve ark., 2024).

NFK ve EBV birlikteliği neoantijen sunumu, lenfosit aktivasyonu, immün hücre infiltrasyonu, artmış interferon cevabı, ICI'nun NFK'de kullanım artışı ile immün kontrol noktası blokajı sayesinde immün ortam açısından yararlı bir mikroçevre oluşturabilir (Guven ve ark., 2024).

Non-metastatik NFK tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada tümör hücrelerindeki PD-L1 seviyesi ile klinikopatolojik özellikler arasında ilişki bulunmasa da PD-L1 pozitifliğinin sağkalım avantajı sağladığı yönünde veriler mevcuttur (Sahinli ve ark., 2020).

CAPTAIN-1st, JUPITER-02, RATIONALE-309 çalışmalarını içeren bir metaanalizde R/M NFK'de IT'nin KT ile kullanımı PFS ve GS yönünde avantaj içermektedir. Ancak EBV ve adjuvan RT ile ilgili sorular halen devam etmektedir (Guven ve ark., 2024; Mai ve ark., 2023; Mai ve ark., 2021; Yang ve ark., 2023; Yang ve ark., 2021).

PD-1 inhibitörü toripalimab-tpzi'nin R/M veya lokal ileri NFK'nde gemsitabin ve sisplatin ile eşzamanlı kullanımı ve platin sonrası progrese rekürrent rezeke edilemeyen veya metastatik NFK'de tek ajan olarak kullanımı Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından Ekim 2023'te onaylanmıştır (Administration, 2023).

ICI rutin pratiğe geçmesi ile birlikte akıllardaki soru işaretleri artmakta ve yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tekli kullanım, kombinasyon tedavileri, direnç mekanizmaları, adjuvan veya neoadjuvan kullanımı gibi netleşmemiş konular mevcuttur (Schardt, 2020). Ayrıca RT ile ICI kullanımı ile ilgili çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bu sebepler göz önüne alındığında bu çalışmada amacımız lokal ileri NFK tanılı küratif tedavi almış vakaların PD-L1, PD-1, EBV ekspresyonlarının saptanıp klinik ve laboratuvar verileri eşliğinde incelenerek sağkalım üzerine etkilerinin araştırmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

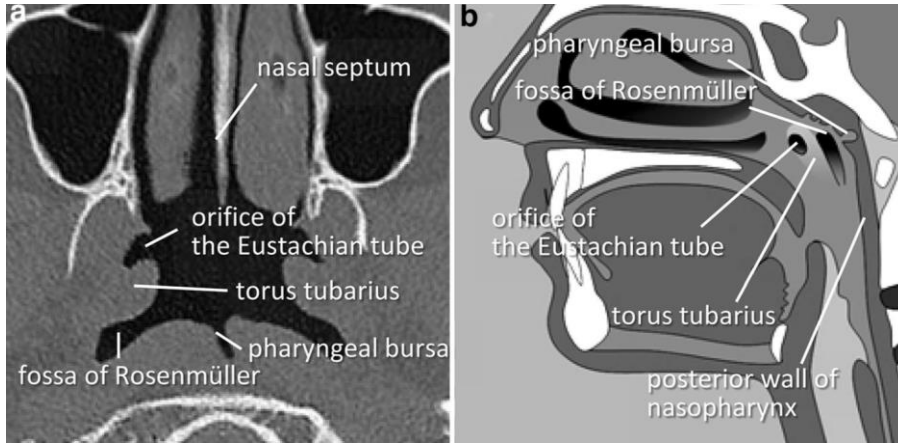
2.1.Nazofarenks Kanseri

2.1.1.Nazofarenksin Fonksiyonu ve Anatomisi

Farenksin anatomik olarak en üst bölümünü nazofarenks (NF) oluşturmaktadır. NF, üst solunum sisteminin bir parçasıdır. Nazal pasajı larenks ve trakeaya bağlar. İntrinsik kasları ile östaki tüpü açılışını kontrol ederek ventilasyonun kontrollü yapılmasında, orta kulak ile NF arasında atmosferik basıncın dengelenmesine yardımcı olur. NF, ses üretimi ve rezonansına katkı sağlar. Mukosilier aktivite ile burundan iletilen nasal debris orofarenkse boşaltır. Yutkunma sırasında NF istmus, NF’i bloke eder (Bordoni, 2023).

NF kranial sınırını kafa tabanı, kaudal sınırını yumuşak damak, anterior sınırını nazal kavite, posterior sınırını arka farenks duvarı ve lateral sınırlarını ise medial pterygoid tabakalar ve superior farengeal konstriktör kaslar oluşturmaktadır. Ön arka uzunluğu yaklaşık 2 cm, yüksekliği ise 4 cm’dir. Bazı fizyolojik varyantlarda uzunluk farkı, asimetri gözlenebilmekte olup kanser ayırıcı tanısının atlanmaması için endoskopik bakı ve radyolojik görüntüleme önerilmektedir (Bordoni, 2023).

NF, östaki tüpü, rosenmüller fossa, torus tubarius ve adenoid yapılarını içermektedir. Östaki borusu posterolateral duvara açılmaktadır. Torus tubarius, östaki açıklığının hemen posteriorunda kalmaktadır. Rosenmüller fossa, torus tubariusun posterior ve superiorunda yer almaktadır. Adenoidler (NF tonsiller) NF’in çatı ve posterior duvarında bulunmaktadır (Bordoni, 2023). **Şekil 1a** ve **1b**’de yapılar gösterilmiştir (Takasugi, Futagawa, Konishi, Morimoto, & Okuda, 2016).



Şekil 1. Nazofarenksin anatomik yapıları. a) Axial BT kesiti. b) Sagittal planda şematik çizim (Takasugi ve ark., 2016).

2.1.2. Nazofarenksin Embriyolojisi

İsimlendirmesinden anlaşıldığı gibi NF, nazal kavite ve farenks yapılarından embriyolojik olarak köken almaktadır. Farenks, farengeal arktan köken almaktadır (Bordoni, 2023; Jankowski, 2022). Östaki tüpü ve açıklığı birinci farengeal arktan gelişmektedir. Östaki tüpü açıklığının posteriorundaki yapılar embriyolojik olarak farenksin uzantısıdır ve tabakalı skuamöz mukosa ile orofarenksi andırmaktadır (Bordoni, 2023).

Respiratuar fonksiyon gören burun etmoid ve sfenoid kafa kemiklerinin altından gelişmektedir. NF açıklığının anteriorundaki yapılar ise nazal kavite uzantısı olarak düşünülmekte olup anterior yapılar vaskülerizasyonu fazla ve sık lenfoid doku olması ile nazal kaviteyi andırmaktadır. Kısaca, bu teorinin histolojik kanıtlarla da desteklendiği görülmektedir (Bordoni, 2023; Jankowski, 2022).

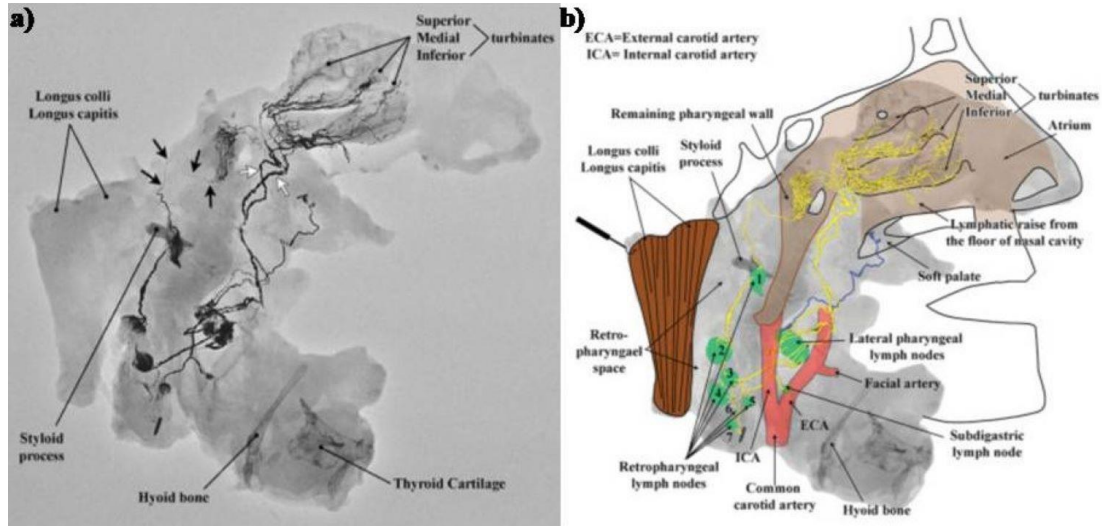
Nazofarengeal alan nöral krest ve ektodermal tabakadan köken almaktadır (Bordoni, 2023).

2.1.3. Nazofarenksin Kan Damarları, Lenfatikleri, Sinirleri ve Kasları

NF'in kanlanması internal karotid arterin dalı mandibular arter, maksiller arterin dalı pterygopalatine arter, fasiyal arterin dalı asendan palatine arter ve asendan farengeal arterin dalı superior farengeal arter tarafından sağlanmaktadır. Parafarengeal venöz pleksus

aracılığı ile venöz dönüşü sağlanmaktadır. Pleksus retrofarengeal ve fasiyal venlere döküldükten sonra her 2 ven de internal juguler vene drene olur (Bordoni, 2023).

NF'in mukozal membran içinde kapaksız ve zengin bir kapiller ağ sistemi mevcuttur. Bu ağ nazal atrium, konkalar ve posterior taban ile bağlantı halindedir. İlk lenfatik yolağı nazal fossadan başlayıp parafarengial alan içinde olan retrofarenks ve lateral lenf nodu (LN) alanına uzanmaktadır. İki major lenf toplayıcı yolağı parafarengial alanın lateralinde ve posteriorunda yakınlaşıp farklılaşmaktadır ve birçok ilk aşama LN (lateral farengial nod) ardından subdiastrik nod, üçüncü, dördüncü ve beşinci seviye nodlara girmektedir. Lateral farengial lenfatikler için retrofarengial LN ilk seviye nod kabul edilmesi Pan ve arkadaşları tarafından önerilmekte olup Rouvière nodları olarak da adlandırılan retrofarengial LN klinik açıdan da kanser tedavisinde dikkat edilmesi gereken gruptur (Bordoni, 2023; W. R. Pan, Suami, Corlett, & Ashton, 2009). Bağlantı halindeki lenfatik sistem ilişkisi **şekil 2a** ve **2b**'de gösterilmiştir (W. R. Pan ve ark., 2009).



Şekil 2.a) Medyan radyograf görüşünden baş boyun lenfatik yolağı **b)** Lenfatik yolakların bileşiminden oluşmuş görüntü. Sarı- nazal kavite lenfatiklerini, Mavi- yumuşak damak lenfatiklerini, yeşil lenf nodlarını, Kırmızı- karotid arteri, Koyu kahverengi- longus kasını, Açık kahverengi- kalan farengial ve nazal duvarları temsil etmektedir (W. R. Pan ve ark., 2009).

Östaki tüp açıklığının anteriorundaki yapıların duyuşal inervasyonunu trigeminal sinirin ikinci dalı olan maksiller sinir (Kranial sinir V2), sfenopalatin gangliyonundan geçerek sağlar. Glossofarengial sinir (Kranial sinir IX) posterior duyuşal inervasyonu sağlar. NF'te yer alan kasların biri hariç motor inervasyonunu vagus siniri (Kranial sinir X) sağlamaktadır.

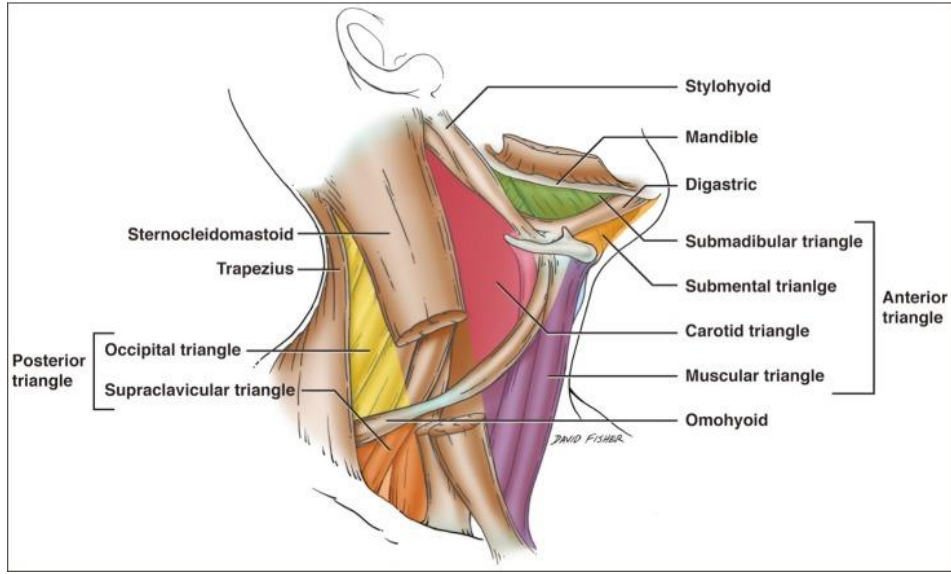
İstisna olan tensor veli palatini kasının motor inervasyonunu ise trigeminal sinirin üçüncü dalı olan mandibular sinir (Kranial sinir V3) sağlamaktadır (Bordoni, 2023).

NF ile ilişkili primer kaslar tensor veli palatini, levator veli palatini ve salpingofarengus kasları olmakla birlikte östaki tüp açıklığından köken almaktadır. Tensor veli palatini yumuşak damağı germektedir. Levator veli palatini yumuşak damağı yükseltmekte ve yutkunma sırasında nazofarenksi orofarenksten kapatmaktadır. Farenksi eleve ederek salpingofarengus kası da yutkunmaya yardımcı olur. Bu üç kasın hepsi östaki açıklığını yutkunma sırasında açık tutarak orta kulak ve NF arasındaki atmosferik basıncı dengeler (Bordoni, 2023; Mukherji & Castillo, 1998; Shaw & Martino, 2013).

2.1.4. Boyun Lenf Nodu Bölgeleri

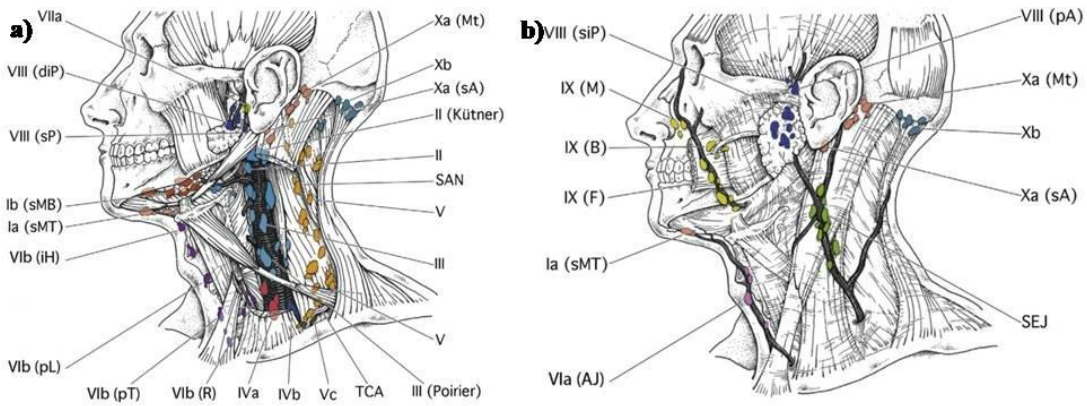
Boynun superior sınırını mandibulanın altı, ön sınırını orta hat, inferior sınırını klavikula ve posterior sınırını trapezius kasının ön sınırı oluşturmaktadır. Birçok anatomik üçgen boyunda tariflenmiş olup ana hatları ile anterior ve posterior servikal üçgenler bulunmaktadır (Kikuta, Iwanaga, Kusukawa, & Tubbs, 2019).

Posterior servikal üçgenin ön bölümünde supraklavikular fossa (SKF) yer almaktadır. Anterior sınırını sternokleidomastoid kasının posterioru, inferior sınırını klavikulanın orta üçte birlik bölümü ve superior sınırını ise omohyoid kasının inferior kısmı oluşturmaktadır olup **Şekil 3**'te gösterilmiştir (Kikuta ve ark., 2019). Üç klinik yapı tarafından oluşturulan supraklavikular fossa (SKF), üçgen şeklinde bir yapı olup Ho'nun üçgeni şeklinde de adlandırılır. Klinik olarak sınırlandırılan SKF'nin kesitsel görüntülemeye tanımlandırılması zor olduğu için N sınıflandırılmasında 4, 5b, ve SKF nodal seviyelerinin kullanımı daha pratik ve prediktif olacağı Li ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir (W. F. Li ve ark., 2013).



Şekil 3. Sağ boyunda yer alan üçgenler ve anatomik yapıların şematik çizimi(Kikuta ve ark., 2019)

Baş boyun tümörleri için lenfatik bölgeler önem arz etmektedir. Radyasyon onkologlarının günlük pratiğinde konturlamada en az değişkenlik göstermesi adına 2013 yılında fikir birliğine varılarak 10 temel LN grubu tanımlanmış ve bazıları da alt gruplara ayrılmıştır (Gregoire ve ark., 2014). LN seviyeleri **Şekil 4a** ve **4b**'de şematize edilmiş olup **Tablo 1**'de isimlendirilmesi açıklanmıştır (Gregoire ve ark., 2014; Robbins ve ark., 2002).



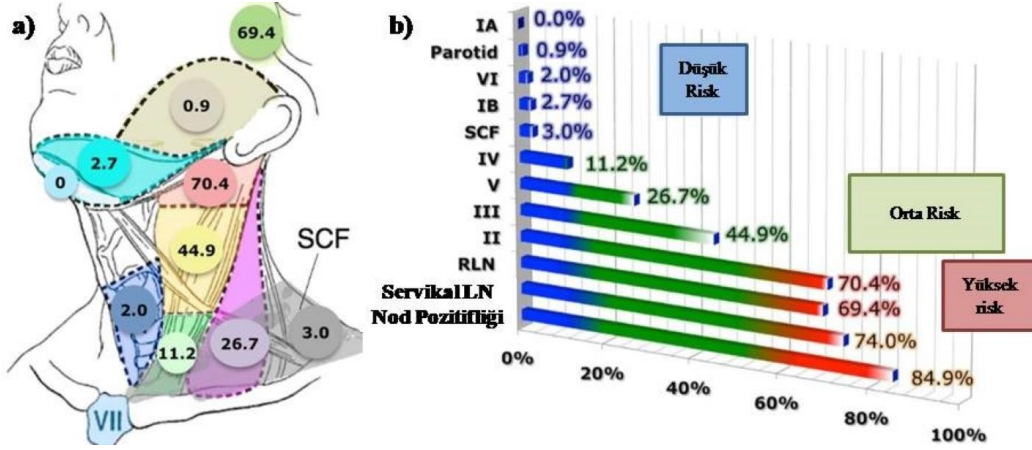
Şekil 4. Robbins sınıflandırılmasından modifiye edilerek isimlendirilen baş boyun lenf nodu grupları(Gregoire ve ark., 2014; Robbins ve ark., 2002).

Tablo 1. Robbins sınıflandırılmasından modifiye edilen boyun lenf nodu seviyeleri (Gregoire ve ark., 2014; Robbins ve ark., 2002)

Seviye	İsimlendirme
Ia	Submental Grup
Ib	Submandibular Grup
II	Üst Juguler Grup
III	Orta Juguler Grup
IVa	Alt Juguler Grup
IVb	Medial Supraklavikular Grup
V	Posterior Üçgen Grubu
• Va	• Üst Posterior Üçgen Nodları
• Vb	• Alt Posterior Üçgen Nodları
• Vc	• Lateral Supraklavikular Grup
VI	Anterior Kompartman Grubu
• VIa	• Anterior Juguler Nodları
• VIb	• Prelaringeal, Pretrakeal, & Paratrakeal Nodları
VII	Prevertebral Kompartman Grubu
• VIIa	• Retrofarengeal Nodlar
• VIIb	• Retro-styloid Nodlar
VIII	Parotid Grup
IX	Bukko-fasyal Grup
X	Posterior Kafatası Grubu
• Xa	• Retroaurikular & Subaurikular Nodları
• Xb	• Oksipital Nodlar

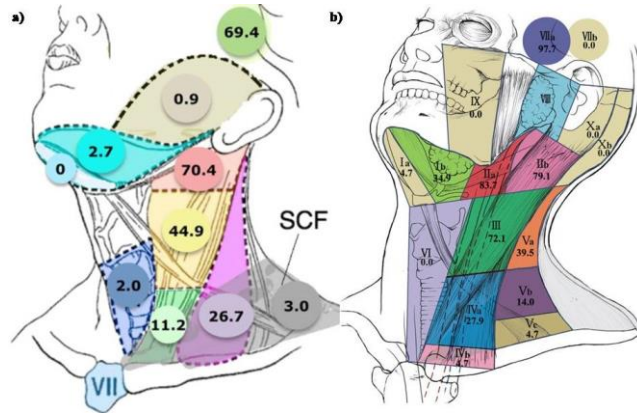
NFK'nin primer lenfatik direnaji baskın şekilde servikal LN'leridir. Tanı anında NFK vakalarının %85'i LN pozitif olarak saptanmaktadır. Retrofarengeal bölge %69,4 ve 2. Seviye %70,4 oranlarında LN pozitifliği göstermekte olup en sık tutulan yüksek riskli bölgelerdir. Orta risk LN seviyeleri 3, 4 ve 5. Seviyeler olup tutulum oranları sırasıyla 44,9%, 11,2%, 26,7%'dir. Düşük risk tutulum seviyeleri ise SKF, 1B, 6, Parotid ve 1A'dır ve tutulum oranları sırasıyla %3, %2,7, %2, %0,9, %0 olarak tespit edilmiştir(Ho, Tham, Earnest, Lee, & Lu, 2012). LN pozitiflik oranlarına göre yüzdeleri belirtilmiş NFK'de boyun LN seviyelerinin şematize görünümü ve seviyelerin risk grupları şeklinde gruplandırılmış grafik hali sırasıyla **Şekil 5a** ve **5b**'de gösterilmiştir (Ho ve ark., 2012).

NFK 'de LN metastazları boyun seviyelerini sıralı şekilde takip eden tahmin edilebilir ve düzenli bir yayılım göstermektedir. Skip metastaz da denilen atlayarak metastaz yapma olasılığı %0.5-%7,9 arasında belirtilmiş olup çok düşüktür (Ho ve ark., 2012).



Şekil 5. Nazofarenks kanserinde boyun seviyelerine göre rejyonel lenf nodu metastazı oranları a) Lenf nodu tutulum yüzdeleri şematize edilmiştir. b) Lenf nodu pozitifliği ve boyun seviyelerinin tutulum riski açısından risk grupları(Ho ve ark., 2012).

Parotid LN (PLN), 8. Seviye boyun lenf LN olarak tanımlanmaktadır. NFK metastazları düşük oranla da olsa bu bölgede görülebilmektedir. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasına göre N0 hastalıkta PLN metastaz oranı %0.06 olarak görülmekle birlikte nodal yük arttıkça artmakta ve N3 hastalıkta %1.2 oranında görülmektedir. PLN metastazı, N3 hastalık ile benzer tedavi sonuçları göstermektedir. İlk tanıda normalde nadir görülen 1b rejyonel metastazı gibi hadiseler PLN metastazı olan hastalarda daha sık rastlanmakta olup **şekil 6**'te pozitif LN nodal istasyonlara göre oranı NFK ve PLN metastazı olan NFK için gösterilmiştir. PLN metastazı hastalısız sağkalım (DFS), uzak metastazsız sağkalım (DMFS) ve rejyonel relapsız sağkalım (RRFS) açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (Y. Zhang, Zhang, ve ark., 2019).



Şekil 6. a) Nazofarenks kanserinde boyun seviyelerine göre rejyonel lenf nodu metastazı oranları (Ho ve ark., 2012) **b)** Parotid lenf nodu metastazı olan nazofarenks kanserinde boyun seviyelerine göre rejyonel lenf nodu metastazı oranları (Y. Zhang, Zhang, ve ark., 2019).

2.1.5. Nazofarenks Kanseri Epidemiyolojisi

NFK'nin epidemiyolojisi özgün bir coğrafik dağılıma sahiptir. Güney Çin, en yüksek insidans oranlarına sahip bölgelerden biridir. Bölgesel, ırksal ve ailesel olarak benzersiz bir prevalansa sahiptir. Kuzey ve Batı Çin'de insidansı az olmakla birlikte Güney ve Doğu Çin'de yüksektir. En yüksek insidansa Zhaoqing bölgesinde yer alan Sihui şehrinde sahiptir ve yüz bin kişide erkeklerde 27.2 kadınlarda 11.3 insidansa 2003 yılında sahip olduğu belirtilmektedir. Kısaca erkeklerde kadınlara kıyasla 2-3'e karşın 1 şeklinde bir insidans paterni vardır.

İnsidansın yüksek ve düşük olduğu bölgelerde yaşa göre dağılım farklılık göstermektedir. Düşük insidanslı bölgelerin çoğunda yaş ile NFK'yi görülme sıklığı monoton olarak artmaktadır. Buna karşın bazı yüksek insidanslı bölgelerde NFK yaşla artış gözükmele birlikte 40-59 yaş arası pik yaşanıp ardından düşme eğilimine sahiptir (Cao, Simons, & Qian, 2011).

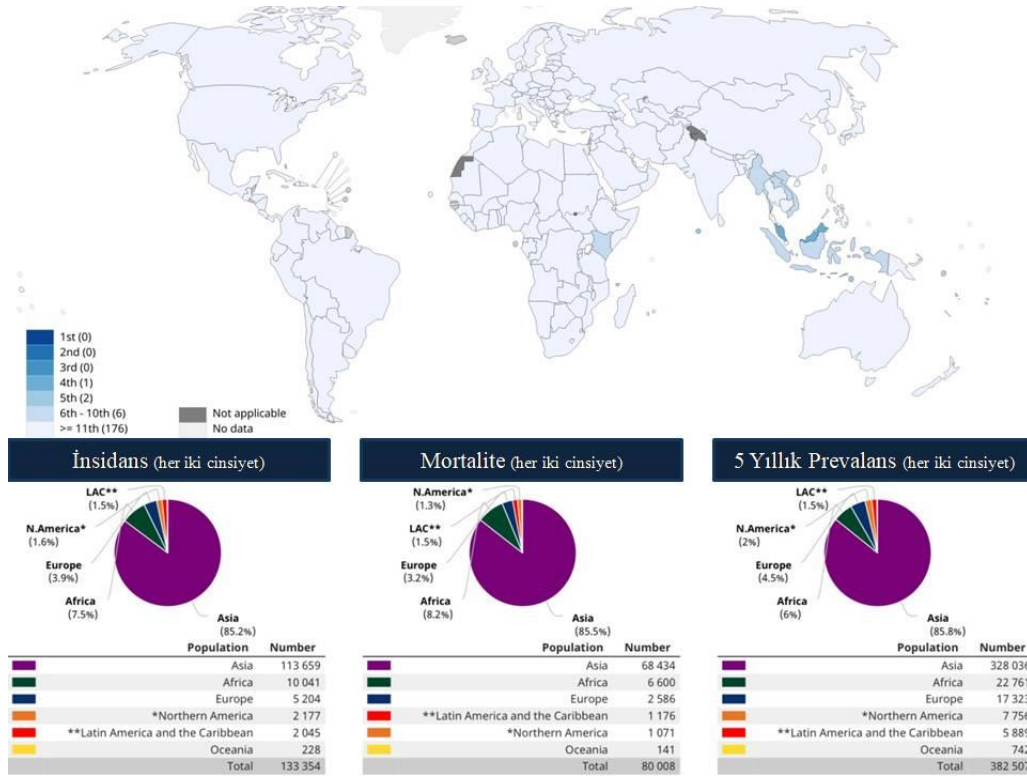
Tayvan, Hong Kong ve Singapur gibi ülkelerde insidans paterni azalmaktadır. Kaliforniya ve Los Angeles'ta yaşayan Amerikalı Çinliler'de de insidansın azaldığı saptanmıştır. Bu değişimlerin risk faktöre rastlamanın azalması şeklinde yorumlanabilir. Batı tipi beslenme, ekonomik gelişmeler, kalkınma, sigara tüketiminde azalma, tuzlu gıda tüketiminde azalma ve göç insidans üzerinde etkili olmuş olabilir. Amerika'daki azalan insidans paterni araştırıldığında ise genel olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) derece 1 olan keratinize

skvamöz hücreli karsinom (SHK) grubunda azalma saptanırken, DSÖ derece 2 non-keratinize ve derece 3 undiferansiye non-skuamöz grup sabit kalmıştır. Sigara kullanımının, keratinize SHK için major bir risk faktörü iken non- skuamöz gruba minimal etkili olduğu bulunmuştur. Çin'deki yüksek insidanslı alanlarda ekonomik gelişmeye ve beslenme tipinin değişmesine rağmen NFK insidansı değişmemiş olup %90'dan fazlasının non-keratinize karsinom olduğu saptanmıştır. Bu da non-keratinize alt tip için risk faktörlerinin sabit olduğunu göstermektedir (Cao ve ark., 2011).

NFK için belirgin bir aile kümelenmesi olduğu hem düşük hem yüksek insidanslı alanlarda belirtilmiştir. Birinci derece akrabalarda kontrol grubuna göre 4-10 kat daha fazla NFK saptanmaktadır. Çok faktörlü miras mevcuttur. Ayrıca Çin'de doğan batılılarda da Amerika verilerine kıyasla daha yüksek NFK insidansı mevcuttur (Cao ve ark., 2011).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından son olarak yayınlanan 'Türkiye Kanser İstatistikleri' 2018 yılı verilerinde, tespit edilen total kanser vakalarının cinsiyetlere göre dağılımı 116.591 erkek, 94.682 kadın şeklinde belirtilmiştir. 535 erkek ve 204 kadın olmak üzere toplam 739 NFK vakası 2018 yılında Türkiye'de saptanmıştır (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2022).

Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN 2020 verilerinde ise dünya çapında 133.354 yeni NFK tanısı tespit edilmiş ve 80.008 ölüm saptanmıştır. NFK insidansı 113 659 vaka ile en sık Asya'da gözükmemektedir ve veriler **şekil 7**'de detaylı bir şekilde irdelenmiştir (International Agency for Research on Cancer, 2020a, 2020c). Türkiye'de 233.834 yeni kanser vakası olduğu belirtilmiş olup NFK insidans bakımında Türkiye genelinde 1089 vaka ile tüm kanser çeşitleri arasında 25. sıradadır (International Agency for Research on Cancer, 2020b).

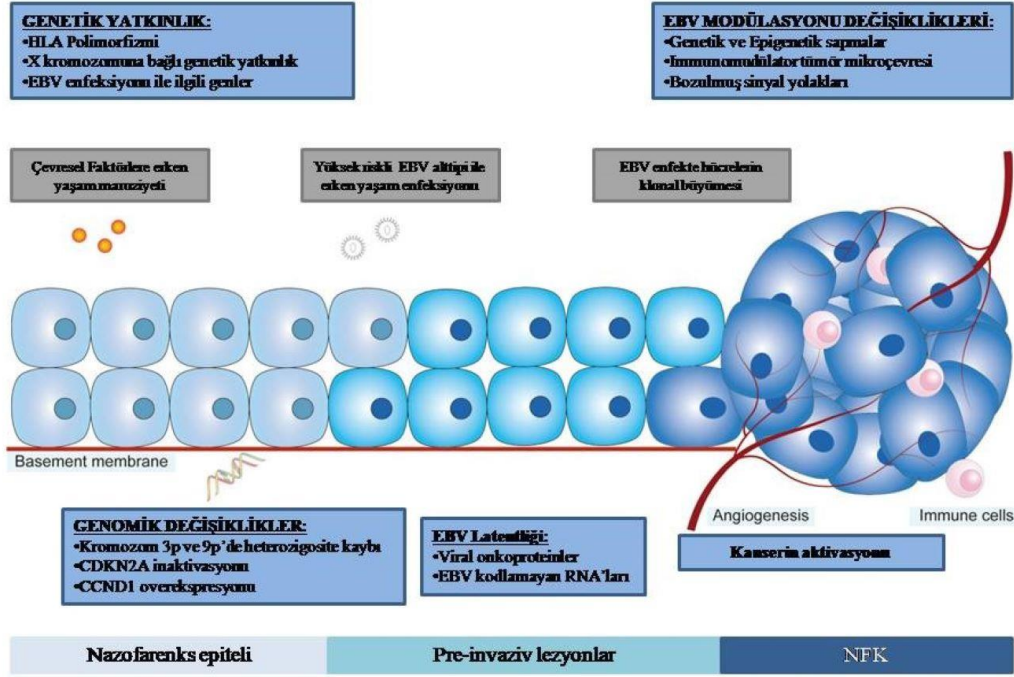


Şekil 7. NFK için Dünya genelindeki vakaları içeren 2020 yılı GLOBOCAN verilerinden elde edilmiş tahmini vaka sayılarının harita üzerinde gösterimi, insidans grafiği, mortalite grafiği ve 5 yıllık prevalans grafiği gösterilmektedir (International Agency for Research on Cancer, 2020a, 2020c).

2.1.6. Nazofarenks Kanseri Etiyolojisi

NFK etyolojisinde Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonu, çevresel faktörler ve genetik faktörler arasındaki etkileşim net olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojisi net olmayan bu kanserin primer korunma yöntemleri de bu sebeple tam olarak bilinmediği için sekonder korunma ön plana çıkmaktadır. NFK'nin erken saptanması, erken tanı alması ve erken tedavisi sağkalım avantajı sağlamaktadır (Cao ve ark., 2011). Ancak anatomik olarak izole, non-spesifik semptomları olması sebebiyle NFK ileri evrelerde çoğunlukla tanı almaktadır. Ayrıca tedavi sonrası %5-30 hasta grubunda uzak ve bölgesel rekürrensler saptanabilmektedir. Bu sebeple erken tanı ve tedavi yanıtı değerlendirmede doğruluğu yüksek, hassas, sensitif ve spesifik tanısal, tahmin edilebilir ve prognostik biyomarkernlere ihtiyaç duyulmaktadır. NFK'nde spesifik molekülleri hedef alacak teröpatik stratejiler klinik sonucu iyileştireceği düşünülmektedir (Su, Siak, Leong, & Cheah, 2023).

EBV, grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmaktadır. Dünya nüfusunun %90'ında yaşam boyu asemptomatik enfeksiyona yol açan EBV, Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, B hücreli lenfoma, NK hücreli lenfoma, mide kanseri, NFK dâhil insan malignitelerinin %1,5'u ve kanser ilişkili ölümlerin %1,8'i ile bağlantılı bulunmuştur. Endemik bölgelerdeki NFK etyolojisinde EBV insidansın %95'inde, mortalitenin %100'ünde rol almaktadır. Buna karşılık düşük riskli bölgelerde EBV, NFK insidansının %20'sinde, mortalitesinin ise %80'inde rol alır (Khan & Hashim, 2014; Su ve ark., 2023). Endemik bölgelere predominant olan DSÖ grade 2 ve 3 tip NFK'nde EBV prevalansı %100 saptanmıştır (Chen ve ark., 2019; Su ve ark., 2023).



Şekil 8. EBV, çevresel faktörler ve genetik yatkınlık işbirliği ile NFK modelinin çok basamaklı şematizasyonu. CCND1: Siklin D1, CDKN2A: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A, EBV: Epstein Barr virüsü, HLA: human lökosit antijeni (Su ve ark., 2023).

EBV'nin NFK etyolojisinde rolünü açıklamak için birçok aday gen hipotezleri öne sürülmüştür. İnsan lökosit antijeni (HLA)'nin polimorfizmi, X kromozomu ilişkili polimorfizm, doğu Asyalılarda spesifik polimorfizm gösteren Toll-like receptor 8 (TLR8) ,

IL-10 ve SPLUNCH (kısa damak akciğer ve nazal epitelyum kolon 1)'in tek nükleotid polimorfizmi çeşitli gen hipotezlerine örnek gösterilebilir (Su ve ark., 2023).

Sigaradan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, alkolden asetaldehit maruziyeti gibi çevresel faktörler DNA onarımında bozulmaya, reaktif oksijen türevlerinin üretimine yol açarak NF epitelinde genetik değişikliğe yol açar. Bu da EBV enfeksiyonunu kolaylaştırıcı ve kalıcı olmasını sağlayan düşük dereceli displastik lezyon oluşumu ile sonuçlanır. Özellikle normal NF epitelindeki kromozom 3p ve 9p heterozigosite kaybı displastisite ve NFK gelişiminde önemli rol oynar. Sigara kullanımı EBV reaktivasyonunda ve replikasyonunda ilişkilidir. Çocukluk döneminde immünite TLR8 yanıtı bağımlı iken geçirilen EBV enfeksiyonu Rosenmüller fossadaki transformasyon zon epitelinde değişikliğe yol açmaktadır ve erken çocukluk EBV enfeksiyonu EBV ilişkili NFK ile ilişkilidir. **Şekil 8'**de de özetlendiği gibi NFK etyolojisinde EBV, çevresel faktörler ve genetik yatkınlık işbirliği mevcuttur. Ancak, halen EBV'nin NF epiteline giriş mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır (Su ve ark., 2023).

EBV ilişkili antikorlar, NFK'nde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmaları nedeni ile NFK taramasında ve tanısında kullanılabilmesi belirtilmiştir. EBV ilişkili antikorların kullanımı ucuz ve kolay olması sebebi ile birinci basamak sağlık hizmetlerinde kolaylıkla kullanılabilir. EBV kapsül antijenine karşı IgA antikorları (VCA/IgA), NFK tanısında %90'a varan bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir. NFK tanısında birden fazla belirteç kullanımı daha iyi sonuçlar verir. VCA/IgA'nın antiEBV biyomarkeri ve ELISA tabanlı EBV nükleer antijen 1 IgA antikorları (EBNA/IgA) retrospektif bir çalışmada %95 sensitiviteye, %94 spesifiteye tanısal test olarak sahip olduğu belirtilmiştir (Cao ve ark., 2011). Plasma EBV DNA miktarı, evre, klinik yanıt ve sağkalım ile ilişkili bulunup diğer parametrelerle paralel taranması tanısal sensitiviteyi artıracığı belirtilmiştir (Su ve ark., 2023).

EBV ve NFK birlikteliğinde neoantijen sunumu, lenfosit aktivasyonu, buna bağlı immün hücre infiltrasyonu, interferon cevabının artması, immün kontrol noktalarının artması ve ICI için alımlı bir hedef haline gelmesine neden olan uygun bir immün ortam oluşmaktadır. Ancak EBV negatif hastalarda IT kullanımının klinik sonuçları halen net değildir (Güven ve ark., 2024).

2.1.7. Nazofarenks Kanseri Tanısı

2.1.7.1. Klinik ve Patolojik Değerlendirme

NFK hastaları çoğunlukla boyunda ele gelen bir lenf nodu şikâyeti ile başvurur. Diğer sık görülen başvuru nedenleri ise östaki veya nasal tüp obstrüksiyonuna bağlı orta kulakta efüzyona bağlı işitme kaybı, kulak ağrısı, pürülan kanlı rinore, epistaksis ve kranial sinir tutulumudur. NF'in anatomik olarak kavernoöz sinüse yakın yerleşimine bağlı 6, 4, ve 3. kranial sinirler sıklıkla tutulabilir. Foramen laceruma yakınlık göstermesi ise intrakranial yayılımdaki en sık yol olmasına sebep olmuştur (Schiff, December 2022).

Hastalardan detaylı bir anemnez alarak detaylı fizik muayene yapılması gerekmektedir. Genel muayene kapsamında rutin kanda karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, tiroid fonksiyonları açısından kontrol edilmeli; idrar ve gayta rutin muayeneleri yapılmalıdır. Plasma EBV-DNA kopya sayısının erken tanıda önemli olduğu vurgulanmakla birlikte NFK için prognoz tahmininde, etkinite ve takip ön görülerinde kullanılabileceği de belirtilmektedir (Wang & Kang, 2021).

NFK şüphelenilen hastada ayna veya endoskop ile muayene edilmeli ve lezyondan biyopsi alınmalıdır. Açık boyun lenf nodu eksizyonu önerilmemekle birlikte, ince iğne aspirasyonu ile boyun lenf nodu biyopsisi alınması uygun ve tavsiye edilen bir yöntemdir (Schiff, December 2022). Klinik olarak NFK'dan şüphelenilen ancak biyopsisi tanısal gelmeyen hastada, lokal veya genel anestezi altında NF direk vizüalize edilip submukozal lezyonların atlanmaması için de büyük biyopsi forcepsi yardımıyla işlem tekrarlanmalıdır (van Hasselt & John, 1994). Lokal NF muayenelerine ek olarak hastalarda oral kavite, orofarenks, işitme, görme fizik muayeneleri ve klinik şikayetleri kapsamında pulmoner fonksiyon testi, elektrokardiyografi, eko gibi diğer muayenelerle tetkikler yapılmalıdır (Wang & Kang, 2021).

NFK, morfolojik olarak dört sınıfa ayrılır: Nodüler, karnabahar, ülseratif ve submukozal infiltratif. En sık nodüler tipe rastlanmaktadır (Wang & Kang, 2021). Histolojik olarak ise NFK, NF'in SHK için kullanılan tanısal bir terimdir (Stelow & Wenig, 2017). 1978 yılında DSÖ tarafından NFK, 3 histolojik alt gruba ayrılmıştır. Tip 1 (keratinize SHK), Tip 2 (non-keratinize karsinom) ve Tip 3 (undiferansiye karsinom). 1991 yılında DSÖ sınıflandırmayı güncelleyip 2 temel başlık altında toplamıştır. SHK (eski sınıflandırmada: keratinize SHK, tip 1) ve non-keratinize karsinom (eski sınıflandırmada tip 2 ve 3 tek kategoride

toplantır). Non-keratinize karsinom kendi arasında ikiye ayrılıp diferansiye ve undiferansiye karsinom şeklinde gruplandırılmıştır (Tabuchi, Nakayama, Nishimura, Hayashi, & Hara, 2011). 2017 yılında NFK 4. histopatolojik evrelendirmesi yayınlanmış olup keratinize SHK, non-keratinize karsinom ve bazaloid SHK alt tipler şeklinde gruplandırılmıştır (Stelow & Wenig, 2017). **Tablo 2**'de eski ve yeni NFK histopatolojik sınıflandırılması karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Ayrıca tümörden in situ hibridizasyon ile ve kandan PCR ile EBV testi yapılması nonkeratinize ve undiferansiye histolojiler için düşünülebilir (Gajra, 2022). Adenokarsinom, adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom, malign pleomorfik adenom diğer NFK histolojik alt tipleridir (Wang & Kang, 2021).

Tablo 2. Histopatolojik sınıflandırmaların karşılaştırmalı tablosu (Manasan, Atun, & Carnate, 2019)

AJCC/DSÖ 2017 Sınıflandırması	Önceki Terminoloji
Keratinize skuamöz hücreli karsinom	DSÖ Tip I (skuamöz hücreli karsinom)
Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom, Diferansiye	DSÖ Tip II (transizyonel hücreli karsinom)
Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom, Undiferansiye	DSÖ Tip III (lenfoepitelyal karsinom)
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom	Sinonimi yok (yeni tanımlandı.)

2.1.7.2. Görüntüleme Yöntemleri

Gadalinium kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile NF ve kafatası görüntülenebilmektedir. MRG primer tümör lokasyonu, intrakraniyel yapıların değerlendirilmesinde ve posterior farengeal alan tutulumu tayininde avantajlıdır (Wang & Kang, 2021). Hastaların %25'inde kafatası tutulumu mevcuttur. MRG'de daha az görülebilen kemik yapı değişikliklerinin değerlendirilmesinde veya MRG'a tolere edemeyen hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) gereklidir (Schiff, December 2022; Wang & Kang, 2021).

MRG'nin, retrofarengeal ve karotid boşluktaki boyun LN'nin tespitinde BT'den üstünlüğü tespit edilmiştir (Ho ve ark., 2012). Liao ve arkadaşları tarafından yeni tanı almış NFK'li hastalarda MRG kullanımının, T evresinde %49,8, N evresinde %10,7, klinik evrede %38,6 oranında klinik evrelendirmede değişikliğe sebep olduğu bulunmuştur (Liao ve ark., 2008).

Kansere karşı uluslar arası birlik/Amerikan Kanser Ortak Komitesi (UICC/AJCC)' nin NFK 8. baskısında MRG, NFK tanı ve evrelendirmesinde önerilen görüntüleme metodu olarak kabul edilmektedir (*AJCC Cancer Staging Manual*, 2017). Evrelendirmede kullanılan bir diğer yöntem ¹⁸F- flurodeoksiglukoz kullanılarak pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (¹⁸F- FDG PET/CT)'dir. 32 çalışmanın dahil edildiği baş boyun SHK yönelik bir meta analizde saptandığı üzere ¹⁸F- FDG PET/CT tedavi öncesi evrelendirmede iyi olmasına rağmen klinik N0 boyunda sensitivitesi sadece %50, spesifitesi %87 olarak bulunmuştur. MRG'nin ¹⁸F- FDG PET/CT'e servikal LN değerlendirilmesinde üstünlüğü mevcuttur (Ho ve ark., 2012; Kyzas, Evangelou, Denaxa-Kyza, & Ioannidis, 2008). ¹⁸F- FDG PET/CT, tümöre bağlı yüksek metabolik aktiviteyi göstermesi sebebiyle erken NFK tanısında, uzak metastaz tespitinde, sensitivitesi düşük olsa bile boyun LN metastazı tespitinde kullanılabilir. Bu sebeple yüksek metastaz riski olan hastalara ¹⁸F- FDG PET/CT çekilmesi önerilmektedir (Wang & Kang, 2021).

Akciğer ve karaciğer metastazlarının tespitinde toraks BT, abdomen BT veya abdomen MRG yaygın olarak kullanılmaktadır. Boyun LN veya abdominal visseral metastazlarının tayininde ultrasonografi kullanılabilir. Tüm vücut kemik sintigrafisi ile kemik metastazlarının taraması yapılarak pozitif gelen alanlara yönelik X-ray, BT veya MRG tanıyı kesinleştirmek için kullanılabilir (Wang & Kang, 2021).

2.1.7.3. Nazofarenks Kanserinde Evreleme

NFK evrelendirmesinde UICC/AJCC'nin Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evrelendirmesi uluslararası önerilen ve güvenilen bir sistemdir. RT tekniklerinde yoğunluk ayarlı RT (YART) ile başlayan gelişmeler ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile NFK evrelendirmesinin güncellemesi kaçınılmaz olmuş olup UICC/AJCC 2017 yılında NFK evrelendirmesinin 8. baskısı yayınlamıştır (*AJCC Cancer Staging Manual*, 2017; X. X. Pan ve ark., 2019). Sekizinci baskının prognozu tahmin etmede üstünlüğü vurgulanmıştır. Temel farklılık olarak dört yeni T evrelendirmesinde değişiklik vurgulanmış olup bunlar şu şekilde özetlenmiştir;

- 1) T0, EBV pozitif olup primer lezyonu bilinmeyen servikal LN pozitifliği
- 2) T2, Komşu kas tutulumu (medial pterigoid, lateral pterigoid ve prevertebral kas)
- 3) Eski T4 kriteri olarak alınan ‘mastikatör alan’ ve ‘infratemporal fossa’ yerine spesifik tanımlama getirilerek yumuşak doku tutulumu kullanılmaya başlandı.
- 4) T3 için servikal vertebra tutulumu veya pterigoid yapıların invazyonu getirilirken; T4 kriteri arasına parotis bezi tutulumu eklendi (*AJCC Cancer Staging Manual*, 2017; Edge & Compton, 2010; X. X. Pan ve ark., 2019).

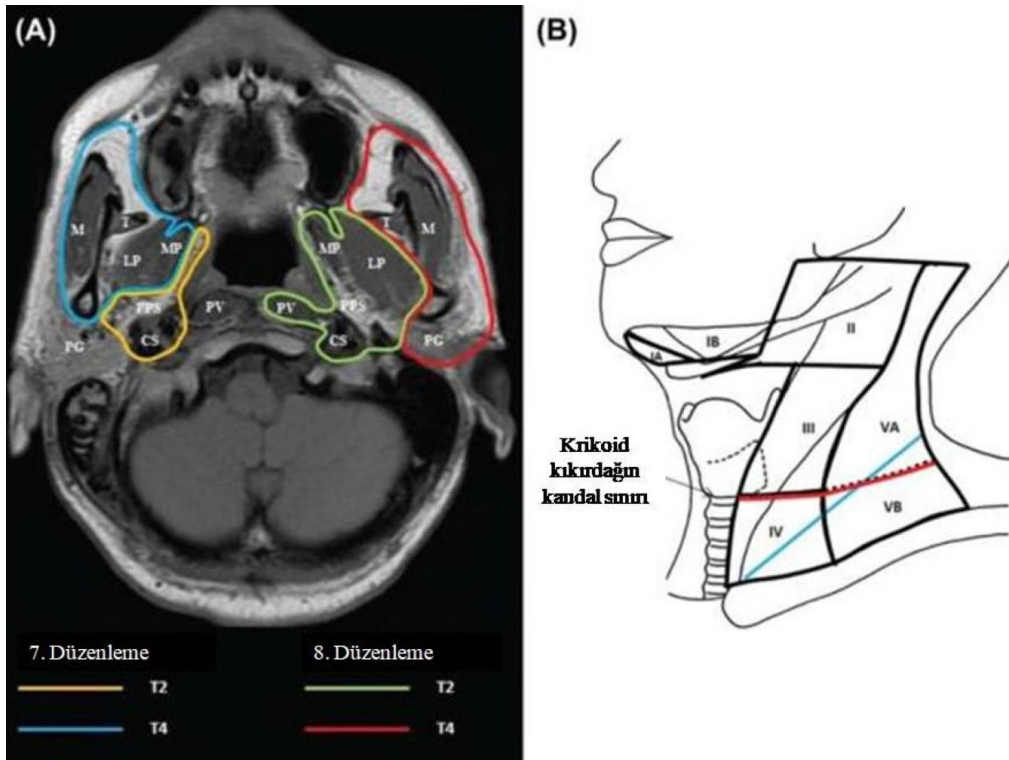
Sekizinci baskının farklılıklarında yeni N evrelendirmesindeki değişiklik ise SKF üzerinde 6 santimetreden (cm) büyük LN olarak tanımlanan N3a ve SKF’de yer alan 1 adet SKF LN N3b tanımlanırken bu iki sınıflandırma birleştirilip 8. baskıda N3 oluşturulmuştur. N3, tek veya çift taraflı 6 cm’den büyük servikal lenf nodu, ve/veya krikoid kıkırdağın kaudal sınırının altında uzanımı olan LN şeklinde tanımlanmıştır. TNM tanımları detaylı olarak **Tablo 3**’de açıklanmıştır. **Tablo 4**’te ise TNM’ye göre NFK evrelendirmesi gösterilmiştir (*AJCC Cancer Staging Manual*, 2017; Edge & Compton, 2010).

Tablo 3. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 2017 yılında yayınlanan 8. evrelendirmesine göre nazofarenks kanserinde TNM evrelerinin açıklamaları (*AJCC Cancer Staging Manual*, 2017)

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Tümör saptanmadı, EBV pozitif servikal lenf nodu var
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör NF’e sınırlı; veya OF ve/veya nazal kaviteye (parafarengial tutulumu olmaksızın)
T2	Tümörün parafarengial alana uzanımı mevcut ve/veya komşu yumuşak doku tutulumu (medial pterigoid, lateral pterigoid, prevertebral kas)
T3	Kafa tabanı, servikal vertebra, pterigoid yapılar, ve/veya paranazal sinüs kemik yapılarının tümör tarafından infiltrasyon olması
T4	İntrakranial uzanımı olan tümör; Kranial sinirler, hipofarenks, orbita, parotis bezi tutulumu Ve/veya lateral pterigoid kasının lateral yüzünü aşan yumuşak doku infiltrasyonu olan tümör

Boyun Lenf Nodları (N)	
Nx	Rejyonel LN değerlendirilemedi
N0	Rejyonel LN metastazı saptanmadı
N1	Servikal LN tek taraflı metastaz Ve/veya retrofarengeal LN tek veya bilateral metastaz, ≤ 6cm en büyük boyutta, Krikoid kartilajın kaudal sınırının üzerinde
N2	Servikal LN bilateral metastaz, ≤ 6cm en büyük boyutta, Krikoid kartilajın kaudal sınırının üzerinde
N3	Servikal LN tek taraflı veya bilateral metastazı ≥ 6 cm en büyük boyutta Ve /veya krikoid kartilajın kaudal sınırının altında
Uzak Metastazlar (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

(EBV: Epstein Barr Virüs, NF: Nazofarenks, OF: Orofarenks, LN: lenf nodları)



Şekil 9. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 7. ve 8. baskıları arasındaki farklılıklar: A) T2 ve T4 arasındaki yumuşak doku tutulum değişimi ve B) N3 kriterinin alt boyun (kırmızı ile gösterilen krikoid kıkırdağın kaudal sınırının altı) yerine supraklavikular fossa (mavi) olarak değişimi (CS: Karotid boşluk, LP: Lateral pterigoid kas, M: Masseter kası, MP: Medial pterigoid kas, PG: Parotis bezi, PPS: Parafareneal alan, PV: Prevertebral kas, T: Temporal kas) (J. J. Pan ve ark., 2016)

Tablo 4. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 2017 yılında yayınlanan 8. baskısına göre nazofarenks kanserinde evreler (AJCC Cancer Staging Manual, 2017)

Evreler	Primer Tümör (T)	Boyun Lenf Nodları (N)	Uzak Metastazlar (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T0-T1 T2	N1 N0-N1	M0 M0
III	T0-T1-T2 T3	N2 N0-N1-N2	M0 M0
IVA	T4 Herhangi T evresi	N0-N1-N2 N3	M0 M0
IVB	Herhangi T evresi	Herhangi N evresi	M1

2.2 Nazofarenks Kanserinde Tedavi

Anatomik zorluklar ve radyosensitif doğası gereği NFK tedavisinde geleneksel olarak RT temel köşe taşı olarak yer almakta idi. Günümüzde NFK için RT veya RT tabanlı tedaviler halen en geçerli ve radikal tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Özellikle yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART)'nin NFK'de yaygın kullanımı ile hem lokal kontrol hem de GS belirgin bir şekilde iyileşmiştir. Bunun sonucu olarak uzak metastazlar büyük bir başarısızlık sebebi olmaya başlamıştır (Wang & Kang, 2021). **Tablo 5'**te güncel olarak önerilen NFK tedavisi özetlenmiştir ((NCCN®)).

Tablo 5. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) klavuzuna (Versiyon 2.2024) göre NFK tedavi seçenekleri gösterilmiştir ((NCCN®)).

TNM (Evre)	Tedavi
T1, N0, M0 (Evre I)	► Definitif RT
T2, N0, M0 (Evre II)	► Definitif RT ► Yüksek risk özellikleri varsa eşzamanlı sistemik tedavi (büyük tümör volümü ve serum EBV kopya sayısı fazla olması yüksek risk olarak sınıflandırılır.)
T0 (EBV+) - 2, N1, M0 (Evre II) T3, N0, M0 (Evre III)	► Eşzamanlı RT ve sistemik tedavi ► İndüksiyon veya adjuvan sistemik tedavi yüksek risklilerde eklenebilir.
T3-4, N1-3, M0 Herhangi T evresi, N2-3, M0 (Evre III ve IVA)	► Klinik çalışmalar ► İndüksiyon KT ardından sistemik tedavi ile eşzamanlı RT (tercih edilen) (kategori 1) ► Sistemik tedavi ile eşzamanlı RT ardından adjuvan KT ► Eşzamanlı KRT (kategori 2B)

2.2.1. Radyoterapi

NFK tedavisinde RT için güncel olarak kullanılan teknikler YART, volümetrik yoğunluk ayarlı ark tedavisi (VMAT) ve helikal tedavidir. Proton ve karbon iyon yoğunluk ayarlı RT tedavilerinin rutin pratiğe geçmesi için daha fazla kanıt gerekmektedir (Wang & Kang, 2021).

RT öncesi planlanlama amaçlı BT çekimi öncesinde NFK hastaları düz zeminde, supine pozisyonda, baş altına standart plastik yastık konularak hazırlanır. Baş, boyun, gövde dümdüz olacak şekilde vücudun horizontal alanı ile BT yatağı paralel doğrultudadır. Kollar yanlarda doğal pozisyonda iken her iki omuz aynı yükseklikte ve bacaklar düz olarak uzatılarak pozisyonlama tamamlanır. Baş, boyun 4-5 adet sabitleme noktası kullanılarak termoplastik maske ile sabitlenir. X,Y,Z koordinatlarının belirlenmesinde kullanılacak olan BT üzerinde işaretli tarama merkezi hedef hacim merkezine yakın olmalı ve burun ucu, kulak gibi kıvrımları olmayan düz bir anatomik alan olmalıdır ki pozisyonun tekrarlanabilirliği sağlanabilebilmelidir. 2-3 mm kesit aralıkları ile verteksten başlayıp suprasternal çentiğin 2 cm altına kadar omuzları da görecekte şekilde planlama BT taraması yapılmalıdır. Kontrast maddenin kontrendike olmadığı hastalarda iyotlu IV kontrast önerilmektedir. Planlama BT, hastanın MRG ile kemik yapılar dikkate alınarak füzyon yapılmalıdır. MRG hedef hacim çiziminde kullanılmalıdır. Önerilen teknik ise planlama BT ile aynı pozisyonda, merkezde, kesit kalınlığında ve uzunlukta çekilmesi yönündedir (A. W. Lee ve ark., 2018; Wang & Kang, 2021).

Radyoterapi sırasında hedef hacim kontrolaması yapılırken GTV (gros tümör hacim), CTV (klinik hedef hacim), PTV (planlanan hedef volüm) terimleri kullanılmaktadır. Hedef hacimler NFK'nde bölgesel yinelemeler açısından önem taşımakta olup buna örnek verilebilecek çalışma Ng ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmada NFK tedavisinde kullanılan 70 Gray (Gy) dozun %95'i olan 66.5 Gy'in GTV-NF'yi sardığı hacme bakılmış. GTV-NF'nin 66.5 Gy'den az alan hacmi 3.4cm³'den fazla ise 5 yıllık lokal başarısız hayatta kalma (LFFS) oranı %50.4, yeterli doz alan NFK hastalarında bu oran %90 (p<0.001) olarak tespit ederek hedef hacim dozunun önemini vurgulamışlardır (A. W. Lee ve ark., 2018; Ng ve ark., 2014). Ayrıca NFK primer tümörün lokal invazyonunda risk alanlarına göre yüksek riskli sonrası orta ve düşük riskli alana basamaklı şekilde invaze

olduğunu Liang ve arkadaşları tanımlamış olup bu bilgiler ışığında 2018 yılında NFK konturlama atlası yayınlanmıştır (A. W. Lee ve ark., 2018; S.-B. Liang ve ark., 2009)

NFK konturlama yapılırken dikkat edilen hedef hacimler aşağıda belirtilmiştir (A. W. Lee ve ark., 2018; Wang & Kang, 2021):

1. GTV_p: Gros NF'de primer tümör hacminin klinik ve görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmesi sonucu konturlanan hedef hacimdir.

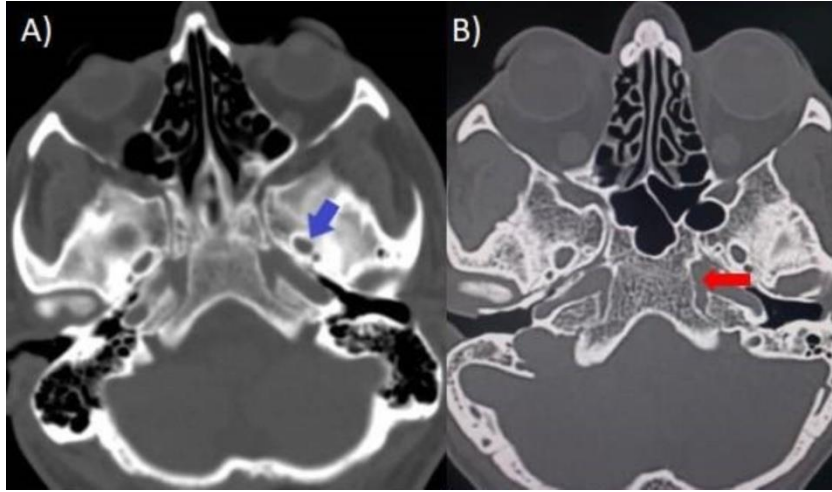
CTV'ler oluşturulurken '5+5mm genişletilme' kuralı uygulanmaktadır. Ayrıca anatomik yapılara göre genişletime veya kırpma işlemi gerektirmektedir.

2. CTV_{p1}: Teröpatik doz alması hedeflenen yüksek risk primer tümör CTV. 68-76 Gy/ 30-33 fraksiyonda verilmelidir (A. W. Lee ve ark., 2018; Wang & Kang, 2021).

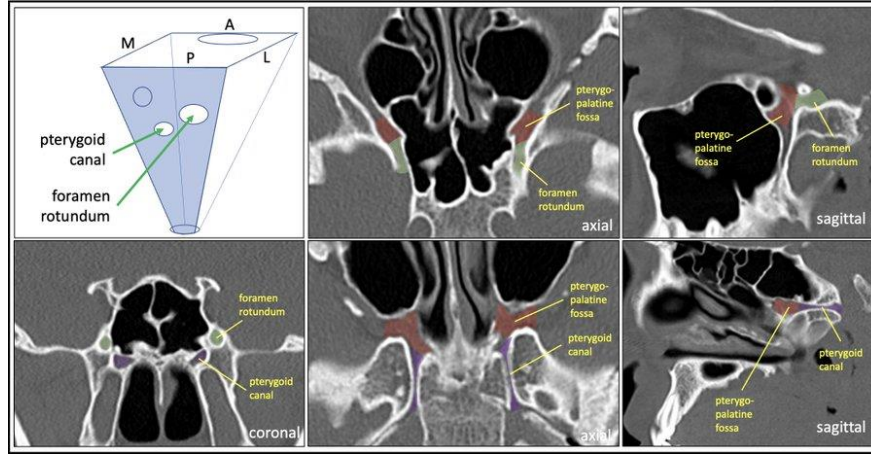
GTV+5mm marjin (klivus tutulu değilse dahil edilmez). Tüm NF alana dahil edilmesi tartışma konusu olup NFK endemik olan Asya merkezleri tüm NF dahil ederken, diğer merkezlerde edilmediği de görülmektedir. NF anatomik kontur sınırları olarak C1'in kaudal sınırı alt sınır; kafa tabanı üst sınır; nazal koana ve medial pterigoid plate birleşimi anterior sınır; parafarenksin medial duvarları NF'in lateral sınırları olarak tariflenmektedir (A. W. Lee ve ark., 2018).

3. CTV_{p2}: Profilaktik doz alması hedeflenen Orta risk CTV 60-64 Gy/ 30-33 fraksiyonda verilmelidir (A. W. Lee ve ark., 2018; Wang & Kang, 2021).

CTV_{p1}+5 mm marjin ile elde edilir. Vomer ve inferior etmoid sinüs eklenir. Sfenoid sinüs tutulumuna göre posterior etmoid sinüs eklenmesine karar verilir (A. W. Lee ve ark., 2018). **Şekil 10** ve **11**'de foramenler detaylı olarak gösterilmiştir ((@aaronrutman), May 24, 2022; Munakomi, 2023; Qureshi, 31 May 2020).



Şekil 10. Kafatasında bulunan NFK konturlaması ile ilgili bazı foramenler gösterilmiştir. A) Foramen Ovale B) Foramen Lacerum (Munakomi, 2023; Qureshi, 31 May 2020).



Şekil 11. Kafatasında bulunan NFK konturlaması ile ilgili Foramen Rotundum ve etrafındaki anatomik yapıların şematize edilmiş hali ile BT görüntülerinde gösterimi ((@aaronrutman), May 24, 2022).

T evresinden bağımsız;

-Bilateral foramen ovale, foramen rotundum, foramen lacerum ;

-posterior nazal kaviteden ve maksiler sinüsün posteriorundan 5 mm alınmalıdır;

-pterygomaksiller fissür ve pterigopalatine fossa dâhil edilmesine dikkat edilmelidir;

-tüm parafarengeal alan kapsanmalıdır; klivusu tutulu olmayan hastada klivusun anterior 1/3'ü dahil edilmelidir.

T1-2 hastalıkta; sfenoid sinüsün inferioru eklenir. Kavernöz sinüs eklenmez

T3-4 hastalıkta; tüm sfenoid sinüs eklenir. Total ipsilateral kavernoöz sinüs eklenir. Klivus tutulu hastada klivusun tamamı dahil edilmelidir.

GTV'den CTV oluşturulurken verilen marjlarla hava alanlarına girilebilir. Dozun arkasında birikim etkisi ile toksisiteyi artırabileceği öne sürülse de hava alanlarının CTV'den çıkarılıp çıkarılmayacağı konusunda fikir birliğine varılamayıp tedavi eden klinisyen görüşüne bırakılmıştır. Aynı şekilde kritik organlara yakın bir tümör varlığında oluşturulacak CTV marjini için de kesin bir görüş birliği sağlanamayıp 1mm CTV_{p1} ve 2 mm CTV_{p2} oluştururken kullanılması tavsiye edilerek marjinal kaçırma riski veya tümör kontrolü arasındaki karar tedavi eden klinisyen görüşüne bırakılmıştır (A. W. Lee ve ark., 2018).

4. GTV_n: Primer LN hacminin klinik ve görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmesi sonucu tutulu LN için konturlanan hedef hacimdir. Tutulu LN için tanısal kriterler:

-Retrofarengeal LN>5mm, servikal LN>10mm;

-En kısa çapının 8-10 mm olacak şekilde 3 veya daha fazla sıralı LN olması;

-Santral nekroz veya çevresinde kontrast tutulumu;

-Ekstrakapsüler ekstansiyon;

-¹⁸FDG PET tutulumu olan LN (A. W. Lee ve ark., 2018)

5. CTV_{n1}: Teröpatik doz alması hedeflenen yüksek risk nodal hacim. 66-70 Gy/ 30-33 fraksiyonda hedeflenmelidir (A. W. Lee ve ark., 2018; Wang & Kang, 2021).

GTV_n+5 mm genişletilmesi ile elde edilir. Ekstra kapsüler ekstansiyon varsa 10 mm önerilir. Sternokleidomastoid kasına göre anatomik olarak düzenlemeler yapılmalıdır (A. W. Lee ve ark., 2018).

6. CTV_{n2}: Profilaktik doz alması hedeflenen orta risk nodal hacim. 50-54 Gy/ 30-33 fraksiyonda hedeflenmelidir (A. W. Lee ve ark., 2018; Wang & Kang, 2021).

CTV_{n1}+ 5 mm genişletilmesi ile elde edilir. Sternokleidomastoid kasına göre anatomik olarak düzenlemeler yapılmalıdır. Medial retrofarengeal LN tutulum ihtimali düşük olması

ve farengeal kasların korunması amacı ile lateral retrofarengeal LN profilaktik ışınlanması önerilmektedir. Lateral retrofarengeal LN kafa tabanından hyoid kemik veya C3'ün alt sınırına kadar profilaktik olarak ışınlanmalıdır (A. W. Lee ve ark., 2018).

Seviye 1B'nin profilaktik ışınlamaya dahil edilmesi için; NFK submandibular beze uzanımı, 1B'ye dökülen anatomik yapılara (oral kavite, nazal kavitenin anterior yarısı) invazyon, Seviye 2'de ekstra kapsüler ekstansiyonlu LN, Seviye 2'de 2 cm'den büyük LN olması gerekçeleri ile 1B profilaktik ışınlanması yapılabilir. Aksi takdirde kaçınılmalıdır (A. W. Lee ve ark., 2018).

Tüm T ve N evreleri için CTV_{n2}'de retrofarengeal LN, seviye 2, 3 ve 5A LN alınmalıdır. Kranial sınır kafa tabanı olmalıdır ki retrostiloid LN kapsanabilsin (A. W. Lee ve ark., 2018).

İpsilateral boyunda retrofarengeal LN hariç tutulu LN varsa seviye 4 ve 5B LN dâhil edilmelidir (A. W. Lee ve ark., 2018).

2.2.1.1. Boyun lenf nodu ışınlanması

Lee ve arkadaşları tarafından 196 hastanın retrospektif taramasında ampirik boyun ışınlanan ve ışınlanmayan hastalar karşılaştırılmış olup ışınlanmayan 189 hastanın 57'sinde (%30) servikal LN nüksü saptanmıştır. Işınlanan 7 hastada ise LN nüksü saptanmamıştır. 7 yıllık sağkalım oranı lenf nodu nüksü olmayanlarda %87 iken, LN nüksü olan hastalarda %70 oranında ve daha düşük bulunmuştur (A. W. Lee, Sham, Poon, & Ho, 1989). Bu ve buna benzer çalışmalar sonucunda tanı anındaki evresinden bağımsız olarak NFK'da ampirik tüm boyun ışınlanması klinik pratiğe geçmiştir (Ho ve ark., 2012; A. W. Lee ve ark., 1989)

Ampirik olarak boyunda geniş alan ışınlamasının erken ve geç dönem toksisiteleri mevcuttur. Erken dönemde yaygın radyasyon dermatiti, odinofaji gibi yan etkiler görülürken ve bu yan etkiler eş zamanlı KT alan hastalarda arttığı bilinmektedir. Geç dönem toksisitelerine ise fibrozis, lenfödem, brakial pleksopati, tiroid disfonksiyonu örnek gösterilebilir (A. W. Lee ve ark., 2009).

Lin ve arkadaşlarının lokal ileri NFK'da seviye 1B ve SKF LN'yi elektif ışınlanan tedavi alanına dahil etmeden yaptıkları YART çalışmalarında rejyonel kontrol oranları tarihsel

verilere kıyasla düşmemiştir (Ho ve ark., 2012; S. Lin, Lu, Han, Chen, & Pan, 2010). NFK'da N0 boyun olan hastalarda radyoterapi alanını daraltmaya yönelik bir retrospektif çalışma ise primer NFK ve üst boyun alanları dahil edilmiş (seviye 2,3,5A) ve 400 hastadan sadece 1'inde reyonel radyasyon alanı dışında seviye 4 ile SKF alanında rekürrens saptanmıştır (Gao ve ark., 2010; Ho ve ark., 2012). N0 hastalıklı 924 NFK hastada yapılan başka bir retrospektif çalışmada ise ışınlama alanları krikoid kartilaj altı ve üstü şeklinde nodal ışınlama yapılan hastalarda her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. NFK'da, MRG ile nod negatif olduğu değerlendirilen boyunda seviye 4 ve SKF profilaktik ışınlamasının verilerle desteklenmediği vurgulanmıştır (Ho ve ark., 2012; Tang ve ark., 2009).

Erken evre ile kıyaslandığında lokal ileri NFK servikal LN metastazı olasılığı artmaktadır, ancak evre ve LN metastaz olasılığı ile ilgili net bir veri mevcut değildir. Ho ve arkadaşları NFK'da boyun ışınlaması yapılırken N0 ve N1'in karşı taraf tutulu olmayan boynunda hedef hacimlere retrofarengeal, seviye 2,3,5A'nın dahil edilmesinin RRFS ve DFS'yi etkilemeyeceğini hipotez olarak öne sürmüşlerdir. Skip metastazların NFK'da nadir görülmesi, tüm boyun ışınlamadan vazgeçilip sadece tutulu seviye altındaki seviyenin radyasyon alanına dahil edilebileceğine bir temel oluşturmaktadır (Ho ve ark., 2012).

2.2.2. Kemoterapi

Lokal ileri NFK'da KT'nin RT 'ye eklenmesinin, sadece RT'ye göre avantajını gösteren önemli faz 3 çalışma Al-Sarraf ve arkadaşları tarafından 193 hasta ile yapılmıştır. Çalışmada 1.8-2.0 Gy günlük fraksiyonasyon dozunu hafta içi 5 gün vererek toplam 35-39 fraksiyonda 70 Gy RT verilmiştir. RT ile eşzamanlı KT 100mg/m²'den sisplatin RT'nin 1, 22, ve 43. günlerinde verilmiştir. RT sonrası 1. günde sisplatin 80mg/m² ve florourasil 1000/m²/gün 1. ve 4. günde dört haftada bir kez olmak üzere 3 kür adjuvan KT almışlardır. Kemoradyoterapi (KRT) kolunun PFS oranı %69 iken sadece RT kolunda % 24 saptanmıştır (P < .001). 3 yıllık sağkalım oranları ise KRT kolunda %76 iken sadece RT kolunda %46 bulunmuştur (P < .001). Çalışma, lokal ileri NFK tedavisinde KRT'nin sadece RT'ye göre GS ve PFS üstünlüğünü göstermektedir (Al-Sarraf ve ark., 1998).

Platin tabanlı eşzamanlı KT lokal ileri NFK tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilirken gemsitabin ve sisplatin indüksiyonunun faz 2 çalışmalarda umut vaat edici

sonuçlar vermesi zerine Zhang ve arkadaşları indüksiyon KT için faz 3 bir klinik çalışmanın sonuçlarını yayınlamışlardır. Çok merkezli bu çalışmada evre III ve IVB NFK tanılı 480 hastada tek başına sisplatin ($100\text{mg}/\text{m}^2$ sisplatin) 3 haftada bir kez olmak üzere RT ile eşzamanlı 3 kr olacak şekilde verilmesi veya KRT'ye ilave olarak gemitabin (vücut yüzey alanına göre $1\text{ g}/\text{m}^2$ 1. ve 8. gün) ile sisplatinin ($80\text{mg}/\text{m}^2$ 1. gün) 3 haftada bir olmak üzere 3 kr indüksiyon olarak eklenmesi karşılaştırılmıştır. Çalışmanın 3 yıllık sonuçlarında rekürensiz sağkalım (RFS) indüksiyon alan kolda %85.3 iken sadece KRT kolunda %76.5 (0.51; 95% confidence interval [CI], 0.34 to 0.77; P = 0.001). 3 yıllık GS indüksiyon kolunda %94.6 iken sadece KRT kolunda %90.3 (HR 0.43; 95% CI, 0.24 to 0.77). Grade 3-4 yan etkiler %75.7 oranla indüksiyon kolunda daha sık rastlanmıştır. Çalışma lokal ileri NFK hastalarında KRT'ye ilave indüksiyon KT'nin sadece KRT'ye göre RFS ve GS avantajı sağladığını göstermektedir (Y. Zhang, Chen, ve ark., 2019).

Günümüzde NFK tedavisinde eşzamanlı KT sisplatin üç hastada bir ($100\text{ mg}/\text{m}^2$) veya haftalık ($40\text{mg}/\text{m}^2$) olarak verilmektedir. Sisplatin nefrotoksisite, ototoksisite, nöropati gibi sebeplerle verilemezse daha az toksik olan nedaplatin (kategori 1B) ya da karboplatin gibi ajanlar tercih edilebilir (Wang & Kang, 2021).

İndüksiyon KT ihtiyacı olan hastalarda:

-TPF (dosataksel $60\text{mg}/\text{m}^2$ 1. gün, sisplatin $60\text{mg}/\text{m}^2$ 1. gün, flurourasil $600\text{ mg}/\text{m}^2$ 1. günden 5. güne kadar) 3 haftada bir verilir (Kategori 1A EBV ilişkili NFK; Kategori 2A EBV ilişkisiz NFK).

-GP (gemitabin $1\text{ g}/\text{m}^2$ 1. ve 8. gün, sisplatin $80\text{ mg}/\text{m}^2$ 1. gün olmak üzere) 3 haftada 1 verilir (Kategori 1A).

-PF (sisplatin $80-100\text{ mg}/\text{m}^2$ 1. gün, flurourasil $800-1000\text{ mg}/\text{m}^2$ 1-5. günler arası her gün) 3 haftada 1 verilir (Kategori 2B).

-TP (dosataksel $75\text{ mg}/\text{m}^2$ 1. Gün, sisplatin $75\text{ mg}/\text{m}^2$ 1. gün) 3 haftada 1 verilir (Kategori 2B) (Chen ve ark., 2018; Wang & Kang, 2021).

Adjuvan KT ihtiyacı olan hastalarda kullanılabilecek rejimler:

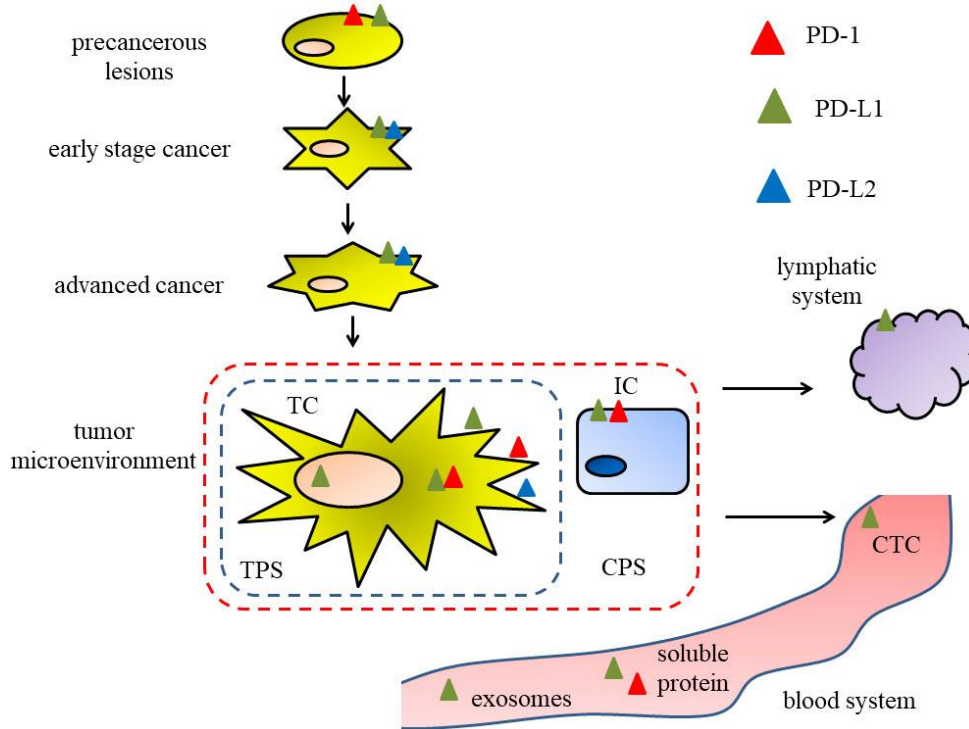
-PF (sisplatin 80 mg/m² 1. gün, flurourasil 800 mg/m² 1-5. Günler arası her gün) 3 haftada 1 verilir.

- Karboplatin + Flurourasil (Kategori 2B) (Wang & Kang, 2021).

2.2.3. Hedefli Tedaviler

Hedefli tedaviler lokal ileri NFK ve R/M hastalık için günümüzde kullanılmaktadır. KT alamayacak evre 3 ve 4 NFK hastalarında EGFR monoklonal antikoru setuksimab RT ile kombine olarak kullanılabilir (Yükleme dozu 400 mg/m², ardından haftalık 250 mg/m²./Kategori 2B) (Wang & Kang, 2021).

BBSHK' nin rekürrens ve metastaz paterninde immün kaçış mekanizmaları önemli rol oynamaktadır. Bu mekanizmada T hücre aracılığı ile gerçekleşen PD-L1, PD-L2 ve PD-1 arasındaki ilişki de rol almaktadır (Ferris ve ark., 2016). Etkileşimin şematize edilmiş hali Şekil 12'de gösterilmiştir. Bu sebeple IT kullanımı tümör hücreleri ile savaşmada giderek yaygın hale gelmektedir (Shiravand ve ark., 2022).



Şekil 12. Hücreler arası PD-1, PD-L1 etkileşimi ve tümör mikroçevresi (Jiang, Li, Huang, Xu, & Lin, 2022).

R/M BBSHK'lerinde Checkmate-141 ve Keynote-048 PD-1 inhibisyonunun faydasını gösteren ana IT çalışmalarıdır. NFK bu çalışma grubuna dahil edilmese de bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak R/M BBSHK hastalarında PD-1 inhibisyonu (Nivolumab, Pembrolizumab) tek başına veya KT ile birlikte ilk sıra tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kombine pozitif skor (CPS), anti-PD-1 tedaviye hasta seçimi için klinik olarak kullanılmaktadır. Ancak CPS'ten bağımsız olarak anti-PD-1 tedavi sonrası hastaların çoğu yanıt vermemekte veya progrese olmaktadır (Burtness ve ark., 2019; Ferris ve ark., 2016; Wisdom ve ark., 2024).

R/M NFK'de IT kullanımı ile ilişkin yayınlanan üç çalışmanın sonuçlarını içeren metaanalizde PD-1 inhibisyonunun EBV ekspresyon düzeyinden, PD-L1 seviyesinden ve hastanın performans skorundan bağımsız olarak PFS, genel yanıt oranı (ORR), GS katkısı gösterilmiştir (Güven ve ark., 2024).

2.2.4. Cerrahi

Kritik sinir yapılarına yakınlığı ve anatomik olarak ulaşılması zor bir noktada olması sebebi ile primer NFK tedavisinde cerrahi ilk tercih olmamasına rağmen küçük, lokalize hastalıkta nazofarenjektomi tedavi seçenekleri arasında düşünülebilir (Chua, Wee, Hui, & Chan, 2016). Rekürrent NFK tedavisine multidisipliner bir ekiple karar verilmelidir. Rekürrent T1-2 veya erken T3 hastalıkta endoskopik NF rezeksiyonu yapılabilmektedir. Ancak RT sonrası rezidü nodal hastalıkta boyun diseksiyonu gerekebilmektedir. Cerrahi olarak boyna yaklaşım radikal boyun diseksiyonu, modifiye diseksiyon, selektif alan diseksiyonu ve servikal lenfadenektomi şeklindedir (Wang & Kang, 2021).

2.2.5. Tedavinin Yan Etkileri

2.2.5.1. Akut Yan Etkileri

RT sonrası 3. aya kadar görülen yan etkiler (YE) akut YE olarak sınıflandırılır. Etyolojisinde RT'ye bağlı hücre kaybı veya RT sonucu sitokin salınımı gibi faktörler etkili olabilmektedir. Mukozit, bulantı, kusma, ağrı, tükürük salgısında azalma, tat duyusu değişikliği, kilo kaybı, disfaji, deri bütünlüğünde bozulma, ses değişikliği, saç kaybı, yorgunluk akut YE arasındadır (Kirca & KutlutÜrkan, 2018).

RT'nin 1-2 haftasında, kümülatif RT dozu 10-20 Gy sonrasında, akut radyasyon mukoziti görülmektedir. Sıklıkla tat değişimi, ağız kuruluğu, koyu tükürük salgısı eşlik etmekte ve zamanla birlikte semptomlar şiddetlenmektedir. RT sonrasında 1-3 hafta içinde gerilemektedir (Wang & Kang, 2021).

Akut radyasyon dermatiti RT sonrası 2-3 hafta içinde başlar ve tedavi sonrası 2-4 haftaya kadar devam edebilir (Wang & Kang, 2021).

2.2.5.2. Geç Yan Etkileri

Geç YE tedavi tamamlanmasından aylar sonra kliniğe yansımaktadır. Ağız kuruluğu sonucu radyasyon çürüğü olarak da tariflenen diş çürükleri, temporomandibular eklem dozuna bağlı trismus, beyin nekrozu görülebilmektedir (Kirca & KutlutÜRkan, 2018; Wang & Kang, 2021).

3.HASTALAR VE YÖNTEM

Bu uzmanlık tezinin araştırma konusu Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından 25.02.2022 tarihinde 2022/01 karar numarasıyla ve araştırmanın etik açıdan uygunluğu Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 04.03.2022 tarihinde 2022/3684 sayılı karar numarası ile onaylanmıştır. Ayrıca 221518037 proje numaralı bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

3.1. Verilerin Toplanması

Çalışmamızda Ocak 2010 - Mart 2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında küratif tedavi almış NFK tanılı 60 hasta çalışmaya dahil edilerek klinik ve patolojik verilerine ulaşıldı. Hastaların tanı anındaki NFK evreleri UICC/AJCC 8. evrelendirme sistemine göre revize edilerek değerlendirildi (*AJCC Cancer Staging Manual*, 2017). Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden hastaların parafin blokları temin edildi. Küratif NFK tedavisi sonrası ilk 2 yıl 3 ayda 1, 2-5. Yıllar arasında 6 ayda bir, 5 yıldan sonra yıllık düzenli takiplerine gelen hastaların dosyaları Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı arşivinden ve Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi üzerinden incelendi. Hastaların RT başlangıç tarihinden bir ay öncesi ve bir ay sonrasını zaman aralığını aşmayacak şekilde tedavi öncesi ve sonrası hemogram ve biyokimya laboratuvar değerleri kaydedildi. Patoloji preparatlarına ulaşılamayan, tanı anında cilt tümörü hariç başka kanser tanısı olan ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

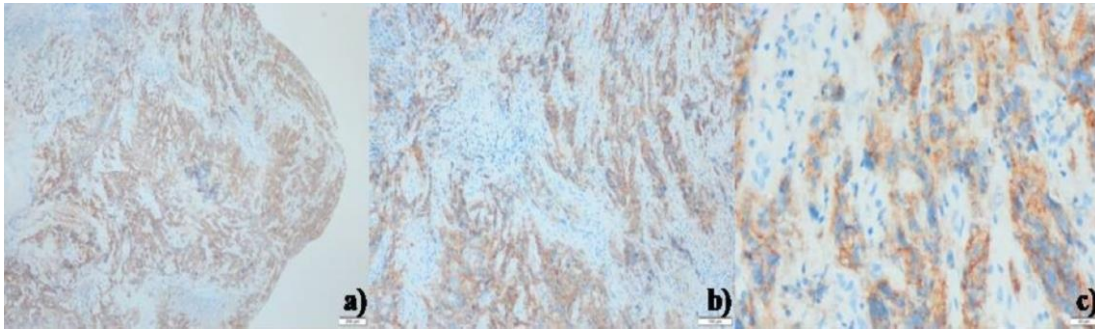
3.2. Patolojik Değerlendirme

Ocak 2010 - Mart 2022 tarihleri arasında küratif tedavi almış NFK hastalarının patoloji preparatları aynı patolog tarafından incelendi. %10'luk formaldehit solüsyon ile tespit edilen ve rutin doku takibi ile hazırlanan parafin bloklardan elde edilen Hematoksilin-Eozin (H&E) boyalı preparatlar histopatolojik inceleme için Olympus BX43 marka ışık mikroskobu altında tekrardan değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyama için tümörü en iyi temsil eden, histolojik derecenin yüksek, nekrozun en az olduğu optimal boyutta

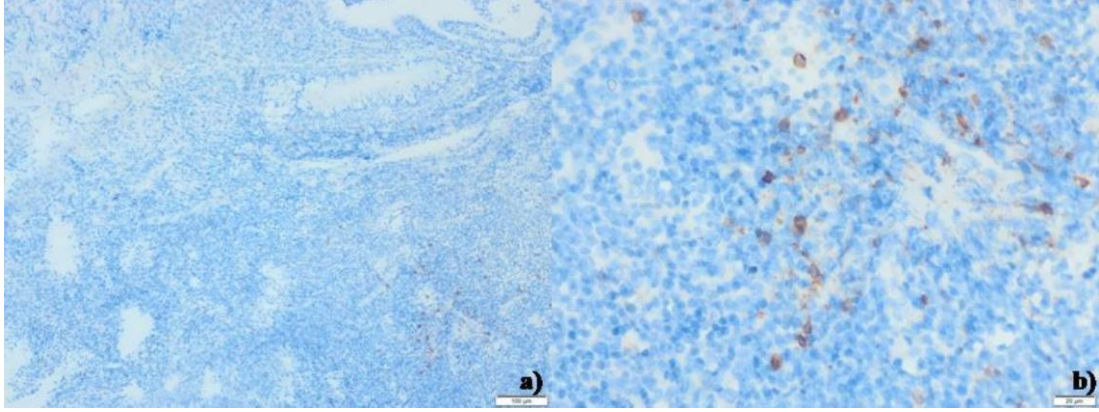
materyal içeren blok seçildi. Hastaların NFK histolojik alt grup tiplendirmesi tanı anında belirtilmiş olduğu gibi keratinize SHK, non-keratinize karsinom diferansiye, non-keratinize undiferansiye karsinom şeklinde belirtildi.

PD-L1, PD-1, EBV immunhistokimyasal boyalarını uygulamak için seçilen her parafin bloktan pozitif şarjlı lamlara 3 mikron kalınlığında bir lama iki farklı dokunun birer kesiti olacak şekilde kesitler alındı. Lizinli lamlara alınan doku örnekleride parafinizasyon ve sonrasında immunhistokimyasal boyama için Dako Omnis otomatik immünohistokimya cihazına alınmıştır. Temizleme ajanı ile 25 C'de 1 dakika ve deiyonize su ile 5 saniye yıkama ile deparafinizasyon sağlanmıştır. PDL-1 boyası için kullanıma hazır dilüsyon gerektirmeyen Dako, Omnis marka 22C3 klonu kullanılmıştır. PD-1 boyası için kullanıma hazır 1/150 dilüe edilmiş Genome marka IHC001 klonu kullanılmıştır. EBV boyası için kullanıma hazır dilüsyon gerektirmeyen Dako, Omnis marka CS 1-4 klonu kullanılmıştır.

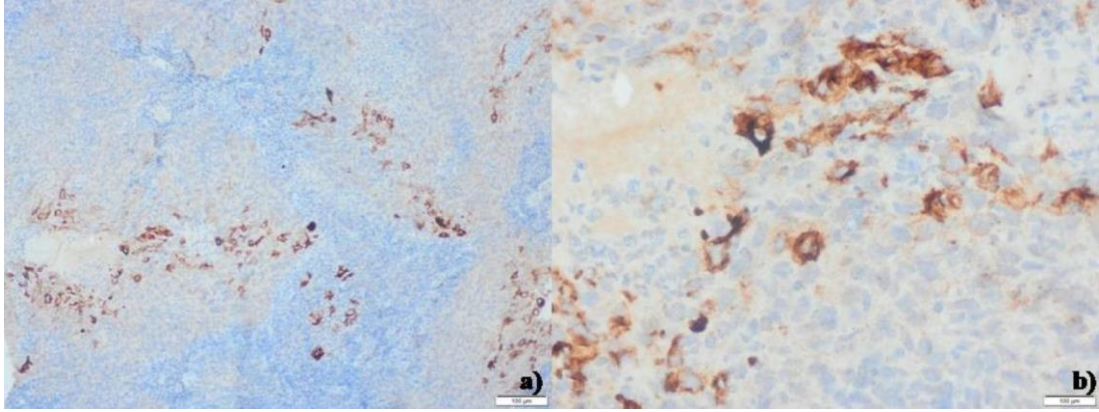
PD-1 için 30 dakika EDTA, PD-L1 için 30 dakika SİTRAT, EBV için 30 dakika EDTA inkübasyonu uygulanmıştır. PD-1 ve PD-L1 için 30 dakika, EBV için 20 dakika antikor süresi ile çalışılıp Dako Omnis standart protokolü ile boyama tamamlanmıştır. Lamlar kuruduktan sonra 2 kez ksilolden geçirildi. Kapama malzemesi olarak Entellan Mounting Medium marka balsam kullanıldı.



Resim 1. PD-L1: Tümör hücrelerinde membranöz ekspresyon görülmüştür. a) 40'lık büyütme b) 100'lük büyütme c) 400'lük büyütme

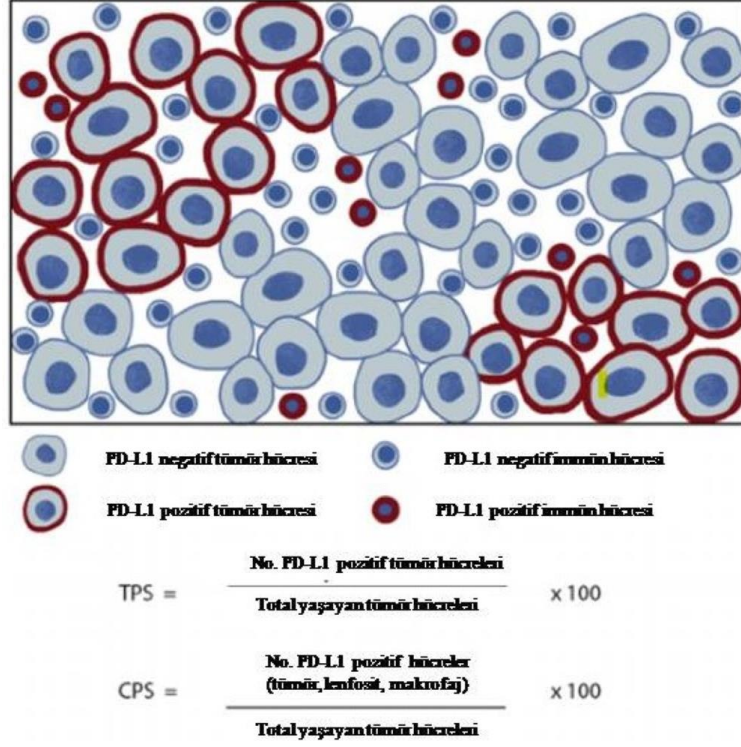


Resim 2. PD-1: Tümör hücrelerinde ekspresyon görülmezken lenfositlerde pozitif ekspresyon izlenmiştir (İnternal control) a) 100'lük büyütme b) 400'lük büyütme



Resim 3. EBV: Tümör hücrelerinde membranöz ve sitoplazmik ekspresyon görülmüştür. a) 100'lük büyütme b) 400'lük büyütme

Hazırlanan preparatlardan PD-L1 ekspresyonu minimum 100 tümör hücresinin değerlendirilebildiği bölgeden antikor ekspresyon düzeyleri yüzde olarak literatürde belirtildiği üzere hesaplanmıştır ve <1 , ≥ 1 olarak yüzdeler alt gruplara sınıflandırılmıştır (Cogswell, Nov 21. 2013; Ferris ve ark., 2016). Aynı patolog tümör proporsiyon skoru (TPS) ve CPS hesaplamalarını literatürde belirtildiği şekilde hesaplamıştır. TPS, PD-L1 pozitif tümör hücre sayısının total yaşayan tümör hücrelerine oranının 100 ile çarpılması sonucu elde edilmiştir. CPS ise total PD-L1 pozitif tümör hücrelerinin, lenfositlerin ve makrofajların sayılarının total yaşayan tümör hücrelerine bölünmesi ve 100 ile çarpılması ile elde edilmiştir. TPS ve CPS hesaplamalarının Şekil 13'da şematize edilmiş gösterimi mevcuttur (de Ruiter ve ark., 2020).



Şekil 13. CPS ve TPS hesaplanması. PD-L1 için tümörün şematik görünümü (de Ruiter ve ark., 2020).

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 26 programına aktarılarak tamamlanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum), kategorik değişkenler için ise (sayı, yüzde) verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar için bağımsız örneklem t testi ve ki kare testinden, tekrarlı ölçümlerde ise bağımlı örneklem t testi ve tekrarlı ölçümler varyans analizinden, parametrelere dair cut-off değeri belirlemek için ise ROC analizinden yararlanılmıştır. Ayrıca GS, PFS ve DMFS sürelerinin belirlenmesi ve etki eden faktörlerin incelenmesinde Kaplan Maier analizinden ve Cox regresyon analizinden yararlanılmıştır. Anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilecektir.

ROC analizi ile cut-off değeri bulunamayan PD-L1 ve CPS için literatür baz alınarak < 1 ve ≥ 1 değerleri alınmıştır (Burtness ve ark., 2019; Freeman ve ark., 2000; Latchman ve ark., 2001).

4.BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmada yer alan hastalardan 48'i (%80) erkek iken 12'si (%20) kadındır. Çalışmanın yaş ortalaması $49,30 \pm 12,39$ ve hastalar 19-77 yaşları arasındadır. Hastaların hepsinin Karnofsy performans skoru (KPS) ≥ 70 'tir. Sigara öyküleri sorgulandığında %48.3 (29 hasta)'ü sigara kullanmıştır. Hastaların %96,7'sinde alkol öyküsü yoktur. 16 hastada ailede kanser öyküsü mevcuttur.

4.2. Patolojik Veriler

Tablo 6. Çalışmaya dâhil edilen NFK tanılı hastaların tanı anındaki patolojik gradları, EBV, PD-L1, CPS, TPS verileri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Grad	keratinize	12	20,3
	nonkeratinize	34	57,6
	undiferansiye, lenfepitelyoma	13	22,0
PD-1	Negatif	60	100
	Pozitif	0	0
EBV	Negatif	43	74,1
	Pozitif	15	25,9
PD-L1	ort \pm ss (min-maks)	11,47 \pm 20,21 (0-80)	
	<1	31	51,7
	≥ 1	29	48,3
CPS	ort \pm ss (min-maks)	14,67 \pm 24,59 (0-90)	
	<1	30	50,0
	≥ 1	30	50,0
TPS	ort \pm ss (min-maks)	65,68 \pm 45,97 (0-162)	
	<43	24	40,0
	≥ 43	36	60,0

4.3. Klinik Veriler

Hastaların ilk başvuru hikâyelerine bakıldığında boyunda şişlik %41,7, işitme kaybı %18,3 ve burun kanaması %11,7 en sık rastlanan şikâyetlerdir. Hastaların başvuru anı TNM skoru AJCC 8. Evrelendirmeye göre ise hastaların 18'i (%30) T1, 23'ü (%38,3) T2, 6'sı (%10) T3, 13'ü (%21,7) T4; 10'u (%16,7) N0, 9'u (%15) N1, 30 (%50) N2, 11'i (%18,3) N3; bütün hastalar M0'dır.

Hastaların evrelendirmesi kategorize edildiğinde 3'ü (%5) evre 1, 11'i (%18,3) evre 2, 25'i (%41,7) evre 3, 21'i (%35) evre 4a'dır. Hastaların RT volümleri, primer tümöre tutulu LN ve profilaktik boyna verilen RT dozu, tedavi sırasındaki ara vermesi, kilo kaybı, KT durumlarını içeren detaylı bilgiler **Tablo 7**'de belirtilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya dâhil edilen NFK tanılı hastaların tedavi detayları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
NF GTV (cm ³)	ort±ss (min-maks)	26,78±23,36	(0-103,8)
Tutulu LN GTV (cm ³)	ort±ss (min-maks)	17,16±33,24	(0-162,4)
Total GTV (cm ³)*	ort±ss (min-maks)	43,94±41,09	(3,2-188,7)
RT sırasında verilen ara (gün)	ort±ss (min-maks)	3,53±5,65	(0-30)
Kilo Kaybı	Var	53	89,8
	Yok	6	10,2
Kaybedilen Kilo Miktarı (kg)	ort±ss (min-maks)	9,18±4,48	(2-24)
İndüksiyon KT Alma Durumu	Var	12	20,7
	Yok	46	79,3
Eş zamanlı KT Alma Durumu	Var	53	91,4
	Yok	5	8,6
Adjuvan KT Alma Durumu	Var	17	29,3
	Yok	41	70,7
İndüksiyon KT tipi	gemsitabin-sisplatin	1	1,7
	TCF	11	18,3
Eş zamanlı KT tipi	Haftadabircisplatin	33	62,3
	3haftadabir	20	37,7
Eş zamanlı Sisplatin Kümülatif doz (mg/m ²)	Medyum (100 - ≤200)	5	9,4
	Yüksek (>200)	48	90,6
GTV NF RT Dozu (Gray)	ort±ss (min-maks)	69,93±0,37	(68-70)
GTV Tutulu LN RT Dozu (Gray)	ort±ss (min-maks)	65,71±2,87	(58-70)
Boyun LN RT Dozu (Gray)	ort±ss (min-maks)	56,76±3,17	(50-60)
RT tekniği	Konformal	8	14,0
	YART	49	86,0

* Total GTV; GTV NF ve GTV Tutulu LN toplamı şeklinde hesaplanmıştır.

Tablo 8. Çalışmaya hastaların RT öncesi ve sonrası kan parametrelerinin zamanla değişiminin incelenmesi

	RT Öncesi	RT Sonrası	t	p
	ort±ss	ort±ss		
Hg	13,74±1,72	12,24±1,41	5,717	0,000*
RDW	14,09±2,63	15,08±2,42	-3,594	0,001*
Hg/RDW (HRR)	1,02±0,25	0,83±0,17	6,518	0,000*
WBC	7,53±2,22	4,81±2,66	6,814	0,000*
Lymp	1,90±0,75	0,43±0,29	15,111	0,000*
Neu	4,79±1,91	3,84±2,51	2,536	0,014*
Neu/plt (NLR)	0,02±0,01	0,02±0,02	-0,588	0,559
Plt	277,37±83,13	217,00±75,33	4,807	0,000*
Plt/lymp (PLR)	167,91±89,30	669,69±410,07	-10,721	0,000*
GGT	30,28±21,73	31,15±22,83	-0,264	0,793
Albümin	4,26±0,38	3,89±0,43	6,745	0,000*

t:Bağımlı örneklem t testi, *:p<0,05 (Hg: Hemoglobin; RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği; HRR:Hemoglobin/RDW (Kırmızı hücre dağılım genişliği)oranı; WBC: Beyaz Kan Hücresi; Lymp: Lenfosit; Neu: Nötrofil; NLR:Nötrofil/Lenfosit oranı; Plt: Platelet; PLR:Platelet/Lenfosit oranı; GGT: Gama glutamil transferaz)

Hastaların RT öncesi (pre-RT) ve sonrasındaki (post-RT) laboratuvar parametreleri (Hg, RDW, HRR, WBC, Lymp, Neu, NLR, Plt, PLR, GGT, Albümin) **Tablo 8**'de detaylandırılmıştır. Nötrofil/platelet oranı (NLR) ve GGT ölçümlerinde zamanla istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmamıştır. Hemoglobin (Hg), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), Hg/RDW (HRR), beyaz kan hücresi (WBC), lenfosit (Lymp), nötrofil (Neu), platelet (Plt), Plt/lymp oranı (PLR) ve albumin ölçümlerinde zamanla istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Buna göre Hg, HRR, WBC, Lymp, Neu, Plt ve albumin ölçümleri zamanla anlamlı derecede düşmekte iken RDW ve PLR ölçümleri zamanla anlamlı derecede artmaktadır.

RDW ile NF GTV (cm³) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmakta (p<0,05) iken diğer kan parametreleri ile ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Eozinofil ölçümlerinde zamanla istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Buna göre, eozinofil ölçümleri RT'nin 4.haftası ve post-RT dönemde anlamlı derecede azalış göstermektedir. **Tablo 9**'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Eozinofil ölçümlerinin zamanla değişiminin incelenmesi

	ort	ss	F	p	Fark
Eo (t ₁)	0,16	0,15	16,434	0,000*	t ₁ ,t ₂ >t ₃ >t ₄
Eo (t ₂)	0,16	0,13			
Eo (t ₃)	0,09	0,12			
Eo (t ₄)	0,05	0,06			

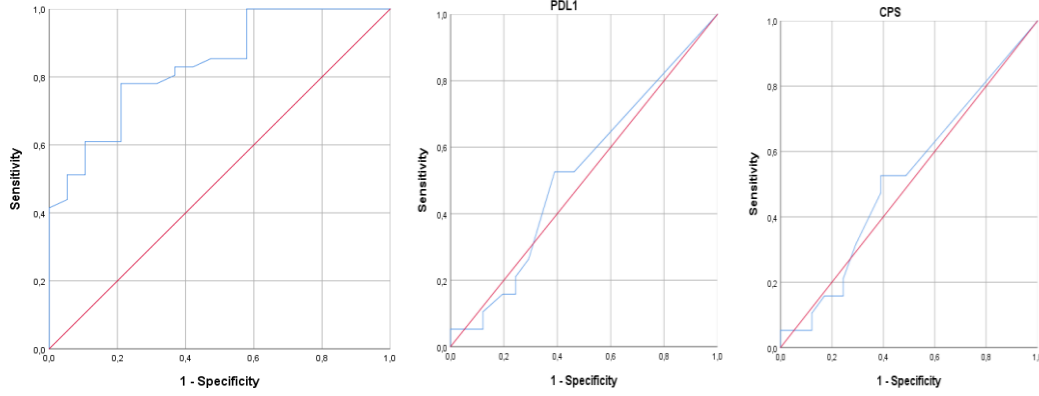
F:Tekrarlı ölçümler varyans analizi, *:p<0,05 t₁:Pre-RT,t₂:RT'de 2.hafta, t₃:RT'de 4.hafta, t₄:post-RT

EBV grupları arasında eozinofilin post-RT ölçümü ve GTV Tutulu LN RT Dozu (Gray) ölçümü bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Buna göre, EBV negatif olanlarda eozinofilin post-RT ölçümü EBV pozitif olanlara göre daha yüksektir. EBV pozitif olanlarda GTV Tutulu LN RT Dozu (Gray) ölçümü EBV negatif olanlara göre daha yüksektir.

Tablo 10. Parametrelerde ROC analizi ile Cut-off değerinin belirlenmesi

	Area	Std. Error	p	95% CI		
				LowerBound	UpperBound	
TPS	0,836	0,053	0,000	0,733	0,939	
CPS	0,518	0,080	0,824	0,361	0,675	
Pre-RT	Hg/RDW (HRR)	0,564	0,082	0,427	0,404	0,725
	Neu/plt (NLR)	0,719	0,070	0,007	0,582	0,856
	Plt/lymp (PLR)	0,587	0,078	0,280	0,434	0,740
Post-RT	hg/RDW (HRR)	0,596	0,076	0,233	0,447	0,745
	Neu/plt (NLR)	0,533	0,083	0,685	0,371	0,695
	Plt/lymp (PLR)	0,525	0,080	0,757	0,368	0,682

Uygulanan ROC analizi sonucunda pre-RT HRR, PLR ve post-RT HRR, NLR, PLR değerleri bakımından açıklanan alanların istatistiksel olarak yeterli olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05). Pre-RT NLR değeri bakımından ise açıklanan alanların istatistiksel olarak yeterli olduğu tespit edilmiştir fakat optimal cut-off değerleri için sensitivite ve spesifite değerlerinin 0,500'den daha düşük olduğu görülmektedir. Bu nedenle pre-RT NLR değeri için cut-off değeri belirlenememiştir. Ayrıca TPS ölçümü bakımından açıklanan alanların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve TPS=43 değeri için sensitivite (0,789) ve spesifite (0,780) değerlerinin yeterli olduğu tespit edilmiştir.



Grafik 1. ROC analizinin TPS, PD-L1 ve CPS için grafikleri

PD-L1 ($<1, \geq 1$), CPS ($<1, \geq 1$), ve TPS ($<43, \geq 43$) gruplarında laboratuvar parametreleri (Hg, RDW, HRR, WBC, Lymp, Neu, NLR, Plt, PLR, GGT, Albümin) **Tablo 11**'de detaylı olarak gösterilmiştir.

PD-L1 ($<1, \geq 1$), CPS ($<1, \geq 1$), ve TPS ($<43, \geq 43$) gruplarında laboratuvar parametrelerinin (Hg, RDW, HRR, WBC, Lymp, Neu, NLR, Plt, PLR, GGT, Albümin) pre-RT post-RT zamanla değişimde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

PD-L1 grupları ($<1, \geq 1$) arasında NF GTV (cm^3) ve Total GTV (cm^3) ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, PD-L1 ≥ 1 olanlarda NF GTV ve Total GTV ortalaması PD-L1 <1 olanlara göre daha yüksektir.

CPS grupları ($<1, \geq 1$) arasında yaş ve NF GTV (cm^3) ve Total GTV (cm^3) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, CPS ≥ 1 olanlarda yaş ve NF GTV (cm^3) ve Total GTV (cm^3) ortalamaları CPS <1 olanlara göre daha yüksektir.

TPS grupları ($<43, \geq 43$) arasında KRT cevap grupları bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, TPS ≥ 43 olanlarda tam cevap oranı TPS <43 olanlara göre daha yüksektir.

EBV grupları arasında Pre-RT GGT, albümin; post-RT lymp ve GGT pre-post değişimi ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, EBV negatif olanlarda Pre-RT GGT ve post-RT lymp ölçümleri EBV pozitif olanlara göre ve EBV pozitif olanlarda ise Pre-RT albümin ve pre-post değişimi GGT ölçümleri EBV negatif olanlara göre daha yüksektir. PD-L1 ve CPS grupları arasında ölçümler bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

TPS grupları arasında pre-RT Wbc, Neu, NLR ve post-RT Lymp ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, $TPS<43$ olanlarda pre-RT Wbc, Neu, NLR ölçümleri $TPS\geq 43$ olanlara göre, $TPS\geq 43$ olanlarda post-RT Lymp ölçümü $TPS<43$ olanlara göre daha yüksektir.

Tablo 11. Laboratuvar değerlerinin örneklem alt gruplarında Pre-RT, Post-RT, Zamanla farkı değişimi

	EBV		p ^t	PD-L1		p ^t	CPS		p ^t	TPS		p ^t	
	Negatif (n: 43)	Pozitif (n: 15)		<1 (n: 31)	≥1 (n: 29)		<1 (n: 30)	≥1 (n: 30)		<43 (n: 24)	≥43 (n: 36)		
	ort±ss	ort±ss		ort±ss	ort±ss		ort±ss	ort±ss		ort±ss	ort±ss		
Pre	Hg	13,73±1,73	13,48±1,63	0,633	13,63±1,81	13,86±1,64	0,614	13,57±1,81	13,91±1,64	0,452	13,7±1,61	13,76±1,81	0,889
	RDW	13,94±2,61	14,82±2,69	0,270	14,52±3,22	13,63±1,76	0,186	14,63±3,21	13,54±1,79	0,111	14,09±2,63	14,09±2,68	0,998
	Hg_RDW	1,02±0,25	0,94±0,21	0,244	0,99±0,28	1,04±0,2	0,488	0,98±0,28	1,05±0,21	0,280	1,01±0,21	1,02±0,27	0,803
	WBC	7,59±2,27	7,01±1,83	0,379	7,25±2,39	7,83±2,03	0,322	7,25±2,43	7,82±1,99	0,326	8,4±2,63	6,95±1,71	0,012
	Lymp	1,87±0,78	1,87±0,65	0,998	1,87±0,82	1,94±0,68	0,706	1,9±0,81	1,91±0,69	0,982	1,85±0,72	1,94±0,77	0,675
	Neu	4,84±1,99	4,45±1,56	0,494	4,63±1,9	4,96±1,93	0,502	4,58±1,92	5±1,91	0,399	5,67±2,14	4,2±1,5	0,003
	neu_plt	0,02±0,01	0,01±0	0,080	0,02±0,01	0,02±0,01	0,514	0,02±0,01	0,02±0,01	0,302	0,02±0,01	0,02±0,01	0,024
	Plt	267,67±87,4	305±70,5	0,142	273,58±81,8	281,41±85,79	0,719	276,33±81,72	278,4±85,9	0,924	278,38±86,01	276,69±82,39	0,940
	plt_lymp	168,63±100,69	175,1±49,27	0,813	180,7±114,32	154,24±49,26	0,246	179,32±116,01	156,5±49,96	0,328	163,82±57,37	170,64±106,11	0,775
	GGT	32,67±23,66	21±9,02	0,009	34,65±25,93	25,62±15,2	0,104	35,4±26,02	25,17±15,14	0,069	27,46±18,04	32,17±23,94	0,416
Albümin	4,18±0,38	4,45±0,31	0,015	4,24±0,37	4,28±0,4	0,652	4,23±0,37	4,3±0,39	0,498	4,21±0,44	4,29±0,34	0,414	
Post	Hg	12,2±1,39	12,18±1,46	0,970	11,91±1,43	12,59±1,33	0,060	11,9±1,45	12,58±1,31	0,062	12,21±1,46	12,26±1,4	0,889
	RDW	14,84±1,91	15,92±3,19	0,122	15,23±3,02	14,93±1,58	0,626	15,34±3,01	14,83±1,65	0,421	14,78±1,61	15,29±2,84	0,436
	Hg_RDW	0,83±0,14	0,8±0,19	0,415	0,81±0,2	0,85±0,14	0,358	0,81±0,2	0,86±0,14	0,233	0,84±0,15	0,83±0,19	0,891
	WBC	4,62±2,08	5,37±4,01	0,502	4,45±1,98	5,2±3,22	0,276	4,41±2,01	5,22±3,17	0,244	4,93±3,44	4,74±2,03	0,792
	Lymp	0,46±0,31	0,31±0,15	0,017	0,38±0,23	0,48±0,34	0,196	0,39±0,23	0,47±0,34	0,285	0,34±0,2	0,5±0,33	0,022
	Neu	3,61±1,83	4,57±3,94	0,377	3,57±1,95	4,13±3,01	0,392	3,52±1,96	4,17±2,97	0,320	4,01±3,32	3,72±1,84	0,666
	neu_plt	0,02±0,01	0,02±0,02	0,515	0,02±0,02	0,02±0,02	0,969	0,02±0,02	0,02±0,02	0,729	0,02±0,02	0,02±0,01	0,544
	Plt	209,44±73,55	225,33±75,51	0,477	211,19±74,73	223,21±76,78	0,542	213,7±74,67	220,3±77,11	0,737	214,92±67,62	218,39±80,96	0,863
	plt_lymp	625,95±445,01	814,75±282,07	0,131	729,09±491,92	606,19±294,92	0,249	728,21±500,3	611,17±291,07	0,273	763,66±328,2	607,04±450,1	0,149
	GGT	29,56±20,77	35,8±29,52	0,375	33,68±25,61	28,45±19,51	0,380	34,47±25,66	27,83±19,47	0,264	31,29±19,03	31,06±25,31	0,969
Albümin	3,82±0,46	4±0,31	0,173	3,88±0,49	3,9±0,37	0,891	3,89±0,5	3,89±0,37	0,974	3,88±0,51	3,9±0,39	0,864	
Fark	Hg	-1,53±2,23	-1,3±1,49	0,713	-1,72±2,07	-1,26±1,99	0,388	-1,67±2,09	-1,33±1,99	0,517	-1,49±1,46	-1,5±2,36	0,982
	RDW	0,9±2,27	1,1±1,48	0,746	0,71±2,48	1,3±1,71	0,293	0,71±2,52	1,29±1,68	0,298	0,7±2,89	1,2±1,47	0,440
	Hg_RDW	-0,19±0,23	-0,14±0,13	0,478	-0,18±0,22	-0,18±0,22	0,942	-0,17±0,22	-0,19±0,22	0,768	-0,17±0,22	-0,19±0,22	0,693
	WBC	-2,97±2,43	-1,65±4,25	0,146	-2,81±2,19	-2,63±3,87	0,824	-2,84±2,22	-2,6±3,81	0,770	-3,47±4,01	-2,21±2,21	0,123
	Lymp	-1,41±0,81	-1,56±0,59	0,509	-1,48±0,82	-1,46±0,69	0,903	-1,51±0,82	-1,43±0,69	0,697	-1,52±0,72	-1,44±0,78	0,705
	Neu	-1,23±2,24	0,13±4,05	0,114	-1,06±2,05	-0,83±3,62	0,764	-1,06±2,08	-0,83±3,55	0,760	-1,65±3,8	-0,48±2	0,124
	neu_plt	0±0,02	0,01±0,03	0,212	0±0,02	0±0,02	0,909	0±0,02	0±0,02	1,000	0±0,02	0±0,01	0,481
	Plt	-58,23±100,03	-79,67±89,53	0,467	-62,39±93,02	-58,21±103,25	0,870	-62,63±94,6	-58,1±101,45	0,859	-63,46±102,06	-58,31±95,37	0,843
	plt_lymp	457,32±385,74	639,66±276,02	0,098	548,39±426,75	451,95±277,16	0,307	548,89±434,04	454,66±272,74	0,318	599,84±313,6	436,4±381,99	0,087
	GGT	-3,12±24,12	14,8±24,83	0,017	-0,97±29,1	2,83±21,23	0,568	-0,93±29,6	2,67±20,88	0,588	3,83±19,82	-1,11±28,72	0,466
Albümin	-0,35±0,48	-0,45±0,26	0,341	-0,36±0,46	-0,39±0,4	0,794	-0,34±0,45	-0,41±0,41	0,526	-0,34±0,45	-0,4±0,42	0,582	

t:bağımsız örneklem t test

4.4. Takip ile İlgili Veriler

Çalışmamızda GS için ortalama takip süresi 114,5 (97-131) ay olarak saptanmıştır. PFS için ortalama takip süresi 114,1(96-131) ay olarak saptanmıştır. MFS için ortalama takip süresi 113,8 (96-131) ay olarak saptanmıştır. Sağ kalım sürelerinin detayları **Tablo 12**'da gösterilmiştir.

NFK tanıılı çalışma hastalarının tedavi yanıtları değerlendirildiğinde tam yanıt olan 48 hasta (%80), parsiyel yanıt 9 hasta (%15), cevapsız (%5) olarak bulundu. Lokal nüks %20 oranıyla 12 hastada takiplerinde saptandı. Rejyonel nüks 12 hastada saptandı. 9 hastada takiplerinde metastaz saptandı. Hastaların 41'i (%68,3) halen hayattadır.

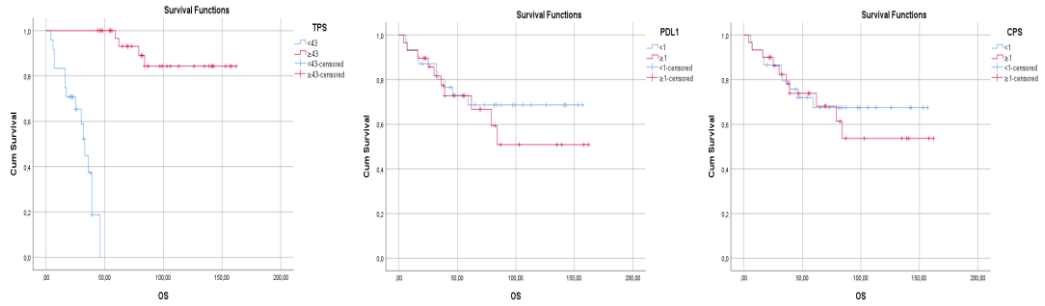
Tablo 12. Parametrelere göre sağ kalım sürelerinin incelenmesi

		Estimate	Std. Error	95% CI		P	
				LowerBound	UpperBound		
GS	PDL1	<1 (n:31)	117,181	11,140	95,346	139,016	0,487
		≥1 (n:29)	105,590	13,559	79,014	132,167	
	CPS	<1 (n:30)	115,726	11,458	93,269	138,183	0,638
		≥1 (n:30)	108,531	13,082	82,891	134,172	
	TPS	<43 (n:24)	29,493	3,037	23,541	35,445	0,000
		≥43 (n:36)	147,984	6,479	135,286	160,682	
Overall		114,525	8,810	97,257	131,793		
PFS	PDL1	<1 (n:31)	116,571	11,363	94,300	138,843	0,512
		≥1 (n:29)	104,688	14,099	77,053	132,322	
	CPS	<1 (n:30)	115,166	11,673	92,287	138,046	0,658
		≥1 (n:30)	107,776	13,518	81,282	134,271	
	TPS	<43 (n:24)	26,498	3,393	19,847	33,149	0,000
		≥43 (n:36)	147,899	6,596	134,972	160,827	
Overall		114,100	8,978	96,502	131,697		
MFS	PDL1	<1 (n:31)	116,194	11,456	93,741	138,648	0,520
		≥1 (n:29)	105,483	13,686	78,658	132,308	
	CPS	<1 (n:30)	114,724	11,779	91,637	137,811	0,673
		≥1 (n:30)	108,408	13,198	82,539	134,277	
	TPS	<43 (n:24)	26,125	3,185	19,883	32,367	0,000
		≥43 (n:36)	147,984	6,479	135,286	160,682	
Overall		113,868	8,968	96,290	131,445		

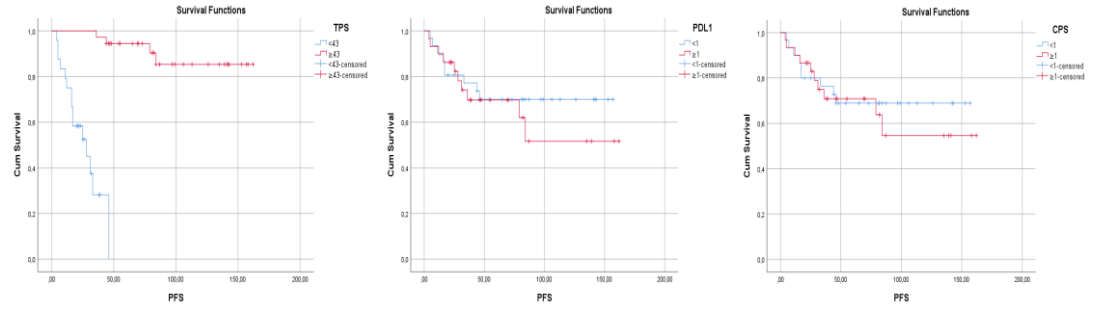
CPS ve TPS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmamaktadır (r:-0,061,p:0,645).

Uygulanan Kaplan Meier analizi sonucunda, PD-L1 ve CPS grupları arasında GS, PFS ve MFS süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

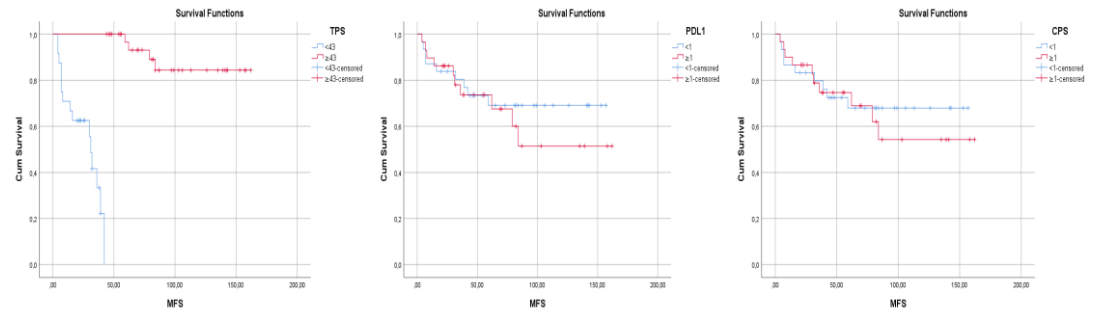
TPS grupları arasında GS, PFS ve MFS süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, TPS değeri ≥ 43 olanlarda GS, PFS ve MFS ortalaması TPS değeri <43 olanlara göre daha yüksektir.



Grafik 2. TPS, PD-L1 ve CPS için GS grafikleri



Grafik 3. TPS, PD-L1 ve CPS için PFS grafikleri



Grafik 4. TPS, PD-L1 ve CPS için MFS grafikleri

Tablo 13. TPS ölçümünü sağ kalım üzerindeki etkisinin incelenmesi

	B	SE	p	Exp(B)	95,0% CI forExp(B)	
					Lower	Upper
TPS (GS)	6,519	2,870	0,000	677,657	2,444	187867,110
TPS (PFS)	3,757	0,822	0,000	42,818	8,550	214,435
TPS (MFS)	6,357	2,686	0,018	576,700	2,980	111607,701

Uygulanan Cox regresyon analizi sonucunda, TPS ölçümlerinin GS, PFS ve MFS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir etkisi bulunmaktadır ($p < 0,05$). Buna göre, TPS değeri ≥ 43 olanlarda GS riski TPS değeri < 43 olanlara göre 677,657 kat daha yüksektir. TPS değeri ≥ 43 olanlarda PFS riski TPS değeri < 43 olanlara göre 42,818 kat daha yüksektir. TPS değeri ≥ 43 olanlarda MFS riski TPS değeri < 43 olanlara göre 576,700 kat daha yüksektir.

5.TARTIŞMA

NFK nazofarenks mukozasından köken alan ve çoğunlukla rosenmüller fossa tutulumu ile klinikte karşılaşılan bir tümördür. Güney Asya başta olmak üzere belli bölgelerde endemik dağılımı olmakla birlikte batı dünyasında nadir rastlanmaktadır. Kadınlara göre erkeklerde insidansı daha sıktır. EBV negatifliği, ileri yaş, ileri evre ve patolojik keratinize (DSÖ Tip I) alt tip kötü prognostik faktörler arasındadır (van Velsen ve ark., 2024). EBV ile ilişkisi sıklıkla saptanmakta olup diğer BB kanserlerine göre NFK'nın metastaz potansiyeli yüksektir (V. H. Lee ve ark., 2016; Sahinli ve ark., 2020; J. Zhang ve ark., 2015). R/M NFK tedavisinde KT'ye ek IT kullanımının ORR, PFS, GS katkısı sağladığı belirtilmiştir (Güven ve ark., 2024). PD-L1 inhibitörü, Toripalimab kullanılan faz 2 bir çalışmada NFK'nın N3 hastalığında DMFS katkısı gösterilmiştir (H. Liang ve ark., 2024). Ancak IT kullanımının lokal ileri NFK için net verileri mevcut değildir. Ülkemizden PD-L1 düzeylerinin, lokal ileri NFK'nın GS etkisinin araştırıldığı bir çalışma mevcuttur. Çalışmada PD-L1 düzeyleri ve GS arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (Sahinli ve ark., 2020). Biz de bu çalışmayı temel alıp ek parametrelerle geliştirerek kliniğimizde RT almış lokal ileri NFK hastalarındaki prognostik faktörleri araştırmayı hedefledik. Bu çalışmada amacımız kliniğimizde RT almış lokal ileri NFK'da EBV, PD-1, PD-L1, CPS ve TPS skorunun sağkalım üzerine katkısının saptanmasının araştırılmasıdır.

Bizim çalışmamızda hastalarımızın %74,1'i EBV negatif olarak saptanmıştır. PD-L1 pozitifliğinin sağkalım avantajı sunduğu çalışmada EBV konusunda detay verilmemiş olup hastaların EBV pozitiflik durumu bilinmemektedir (Sahinli ve ark., 2020). EBV'ye yanıt olarak oluşan yüksek inflamasyonlu tümör mikroçevresinin tedavi cevabına yanıtı veya artmış toksisiteye sebep olması gibi EBV immün yanıtı ile ilgili konular tam olarak bilinmemektedir (Güven ve ark., 2024). R/M NFK'da ilk sıra tedavide IT ve KT kombinasyonu ile ilgili yayınlanan meta-analizde kombine tedavi ile bazal EBV seviyesi, PD-L1 ekspresyonu, performans durumundan bağımsız olarak ORR, PFS ve GS 'de iyileşme görülmüştür. Ancak IT ve RT kullanımı, EBV negatif NFK'da IT kullanımı ile ilgili bilgilere halen ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (Güven ve ark., 2024). Ayrıca R/M NFK için EBV negatif

hastalık için ileri incelemeye ihtiyaç duyulduğu ASCO rehberinde de belirtilmiştir (Yılmaz ve ark., 2023). Çalışmamızdaki yüksek oranda saptanan EBV negatifliği, alt analizde anlamlı bulunmasa da total hasta sayısı az olmakla birlikte EBV negatif grup özelinde PD-L1 ve dolayısı ile TPS ve CPS skorları ile ilgili sağkalım ile ilgili fikir verebileceğini düşünmekteyiz.

IT çalışmalarının çoğunun aksine metastatik olmayan NFK'li hastalar çalışmamızda incelenmiştir. CPS ve TPS arasında korelasyon saptanmamıştır. TPS grupları arasında KRT cevap grupları bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Yüksek TPS (≥ 43) skoru olanlarda tam cevap oranı düşük TPS (<43) olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda TPS grupları arasında GS, PFS ve MFS süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık ($p<0,05$) saptanmış olup TPS değeri ≥ 43 olanlarda GS, PFS ve MFS ortalaması TPS değeri <43 olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. PD-L1 eksprese eden hücrelerle hesaplanan TPS ve CPS konusunda literatürde çeşitli yorumlar ve cut off değerleri mevcuttur. ASCO rehberinde PD-L1 ile CPS ≥ 1 pozitif ilişkisi olduğunu ve R/M BB kanserinde PD-1 inhibitörüne klinik faydayı gösterdiği vurgulanmıştır (Yılmaz ve ark., 2023). TPS ile CPS arasında güçlü bir korelasyon olduğu belirtilen R/M baş boyun kanseri çalışmasında yüksek TPS ($\geq 40\%$) skorunda GS ve PFS daha iyi olduğu ancak aynı etkinin CPS için saptanmadığı belirtilmiş olup TPS'in prognoz ve etkinlik açısından bir prediktör olabileceği belirtilmiştir (ITO ve ark., 2022). NFK için KRT yanıt değerlendirilmesinin yapıldığı 24 hastalık bir çalışmada yüksek PD-L1 ekspresyonunun tam yanı ile ilişkili olduğu ve KRT cevabında PD-L1'nin bir biyobelirteç olabileceği vurgulanmıştır (Long ve ark., 2021). Ayrıca küçük hücreli dışı akciğer kanserinde TPS ve CPS kullanımının PD-L1 değerlendirmesinde uygun olduğu belirtilmiş olup NFK için net bir bilgi yoktur (Marchi ve ark., 2021). Bu bulgular eşliğinde lokal ileri NFK tedavi yanıt ve prognoz değerlendirilmesinde TPS kullanımının prediktif bir faktör olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz. Hatta geniş katılımlı çalışmalarla desteklendiğinde adjuvan sistemik tedavi ihtiyacının değerlendirilmesi için de kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

RT sırasında ve sonrasındaki eozinofil ölçümlerinde zamanla istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık çalışmaya katılan hastalarda saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre, eozinofil ölçümleri RT'nin 4. haftasında ve post-RT dönemde anlamlı derecede azalış göstermektedir. Radikal tedavi sonrası NFK'de eozinofil miktarında azalmanın bağımsız bir risk faktörü olarak PFS, GS, MFS'i negatif etkilediği gösterilmiştir (D. Li ve ark., 2023). PD-L1 (≥ 1 , < 1) alt grupları arasında eozinofil değerlerinde anlamlı fark saptanmazken, EBV grupları arasında eozinofil post-RT ölçümü bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, EBV negatif olanlarda eozinofil post-RT ölçümü EBV pozitif olanlara göre daha yüksektir. EBV pozitif olanlarda GTV Tutulu LN RT Dozu (Gray) ölçümü EBV negatif olanlara göre daha yüksektir. Literatürde EBV ile eozinofil ve GTV tutulu LN RT dozu arasında ilişki gösteren başka bir çalışma saptanmamış olup çalışmamız bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda PD-L1 grupları arasında NF GTV (cm^3) ve Total GTV (cm^3) ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, PD-L1 ≥ 1 olanlarda NF GTV VE Total GTV ortalaması PD-L1 < 1 olanlara göre daha yüksektir. Buna göre, CPS ≥ 1 olanlarda NF GTV (cm^3) ve Total GTV (cm^3) ortalamaları CPS < 1 olanlara göre daha yüksektir. Literatürde NFK'nde NF GTV'nin bağımsız bir lokal kontrol belirteci olduğu belirtilmiştir (Ni ve ark., 2020). Ayrıca oral SHK hastaları ile yapılan bir çalışmada PD-L1 ile tümör volümünün korelasyonu gösterilmiştir (Moratin ve ark., 2019). Ancak NFK için PD-L1 ve CPS ile tümör volümü (NF GTV) arasında ilişki gösteren bir çalışma araştırmalarımız dâhilinde saptanmamıştır. Bu konuda literatürde ilk olarak bizim çalışmamızın IT kullanımı konusunda adjuvan tedavi seçiminde katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Tam kan sayımı klinik pratikte sıklıkla kanser hastalarından istenmekte olan bütçeye uygun bir tetkiktir. Hg/RDW oranı HRR olarak adlandırılmakta ve NFK dâhil farklı kanser türlerinde prognostik değeri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Bozkaya, Dilber, Bilgili, & Aktaş, 2023; Z. Lin, Zhang, Luo, Chen, & Yuan, 2021). Sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanınca HRR'nin NLR ve PLR kombinasyonu ile

yardımcı teşhis ve patolojik evrelendirme için kullanılabilceği öne sürülmüştür (Z. Lin ve ark., 2021). Çalışmamızda ise tam kan sayımı parametrelerinden Hg, RDW, HRR, WBC, Lymp, Neu, Plt, PLR ve ve biyokimya laboratuar parametrelerinden albumin ölçümlerinde zamanla istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre Hg, HRR, WBC, Lymp, Neu, Plt ve albumin ölçümleri zamanla anlamlı derecede düşmekte iken RDW ve PLR ölçümleri zamanla anlamlı derecede artmaktadır. Ancak PD-L1 ($<1, \geq 1$), CPS ($<1, \geq 1$), ve TPS ($<43, \geq 43$) gruplarında laboratuar parametrelerinin pre-RT post-RT zamanla değişimde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Klinik faktörlere baktığımızda ise NF GTV (cm^3) ile kan parametrelerinden RDW arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmakta ($p<0,05$). Bu verilerle RDW'nin tümör volümü ile ilişkilendirilebileceği ve ileri çalışmalarla evre için kullanılabilceği düşünölmüştür.

Laboratuar parametrelerinin pre-RT post-RT şeklinde ayrı ayrı incelendiğinde PD-L1 ve CPS grupları arasında ölçümler bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ancak TPS grupları arasında pre-RT Wbc, Neu, NLR ve post-RT Lymp ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, TPS <43 olanlarda pre-RT Wbc, Neu, NLR ölçümleri TPS ≥ 43 olanlara göre, TPS ≥ 43 olanlarda post-RT Lymp ölçümü TPS <43 olanlara göre daha yüksektir. Bu veri bize kan parametreleri ile TPS korelasyonunun detaylı prospektif çalışmalarda araştırılması sonucu klinik öngörü için yardımcı bir marker olabileceği konusunda fikir vermektedir.

Çalışmamızda TPS grupları arasında NLR ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, TPS <43 olanlarda NLR ölçümleri TPS ≥ 43 olanlara göre daha yüksektir. Literatürde NLR skorunun NFK'nde yardımcı tanı ve patolojik evrelendirmede kullanılabilceği vurgulanmıştır. İleri evrelerde NLR skoru daha yüksek saptanmış olup TNM evresi ve lenf nodu metastazı ile pozitif korelasyon saptanmıştır (Z. Lin ve ark., 2021). Önceki paragraflarda vurguladığımız TPS ≥ 43 grupta daha iyi bulunan sağkalım verileri

saptanan çalışmamız göz önüne alınırsa NLR takip açısından negatif bir prognostik faktör olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif yapıda olması ve az hasta sayısına sahip olması gösterilebilir. Tedaviye yn verebilmek adına non-metastatik NFK hastalarında yapılacak olan EBV ayrımı net yapılan prospektif ve geniş katılımlı çalışma sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇ

Bu çalışmada NFK tanılı RT almış hastalarda PD-L1 ekspresyonu ile değerlendirilen TPS skorunun KRT cevabında prediktif bir faktör olabileceği saptandı. Literatürde R/M baş boyun tümörlerinde PFS ile yüksek TPS skoru arasında ilişki belirtmiş olup bu çalışma metastatik olmayan NFK açısından KRT cevabı, GS, PFS ve MFS için bu bilgiyi desteklemektedir. Anti-tümör immüniteyi anlamak, klinik ve laboratuvar verileri ile korelasyon eşliğinde adjuvan tedavi seçeneklerini iyileştirmek için daha geniş katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

- (@aaronrutman), A. R. (May 24, 2022). There are two canals which travel in the AP plane through the sphenoid bone, and transmit nerves/vessels from the [tweet]. Retrieved from <https://twitter.com/aaronrutman/status/1529015287382564864>
- (NCCN®), N. C. C. N. Head and Neck Cancers (Version 2.2024). Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
- Administration, U. S. T. F. a. D. (2023). FDA approves toripalimab-tpzi for nasopharyngeal carcinoma. Retrieved from <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-toripalimab-tpzi-nasopharyngeal-carcinoma>
- AJCC Cancer Staging Manual*. (2017). (S. B. E. Mahul B. Amin, Frederick L. Greene, David R. Byrd, Robert K. Brookland, Mary Kay Washington, Jeffrey E. Gershenwald, Carolyn C. Compton, Kenneth R. Hess, Daniel C. Sullivan, J. Milburn Jessup, James D. Brierley, Lauri E. Gaspar, Richard L. Schilsky, Charles M. Balch, David P. Winchester, Elliot A. Asare, Martin Madera, Donna M. Gress, Laura R. Meyer Ed. 8 ed.): Springer Cham.
- Al-Sarraf, M., LeBlanc, M., Giri, P. G., Fu, K. K., Cooper, J., Vuong, T., . . . Ensley, J. F. (1998). Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *Journal of Clinical Oncology*, 16(4), 1310-1317. doi:10.1200/jco.1998.16.4.1310
- Bordoni, N. L. M. B. (2023, August 8, 2023). Anatomy, Head and Neck, Nasopharynx. in *StatPearls. Treasure Island, (FL): StatPearls*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557635/>
- Bozkaya, Y., Dilber, M., Bilgili, A. M., & Aktaş, C. (2023). A New Prognostic Parameter Associated With Recurrence in Patients With Nasopharyngeal Cancer Treated With Chemoradiotherapy: The Ratio of the Hemoglobin-to-Red Cell Distribution Width. *Cureus*, 15(6), e39907. doi:10.7759/cureus.39907
- Burtness, B., Harrington, K. J., Greil, R., Soulieres, D., Tahara, M., de Castro, G., Jr., . . . Investigators, K.-. (2019). Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 394(10212), 1915-1928. doi:10.1016/S0140-6736(19)32591-7
- Cao, S. M., Simons, M. J., & Qian, C. N. (2011). The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China. *Chin J Cancer*, 30(2), 114-119. doi:10.5732/cjc.010.10377
- Chen, Y. P., Chan, A. T. C., Le, Q. T., Blanchard, P., Sun, Y., & Ma, J. (2019). Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, 394(10192), 64-80. doi:10.1016/S0140-6736(19)30956-0
- Chen, Y. P., Tang, L. L., Yang, Q., Poh, S. S., Hui, E. P., Chan, A. T. C., . . . Ma, J. (2018). Induction Chemotherapy plus Concurrent Chemoradiotherapy in Endemic Nasopharyngeal Carcinoma: Individual Patient Data Pooled Analysis of Four Randomized Trials. *Clin Cancer Res*, 24(8), 1824-1833. doi:10.1158/1078-0432.ccr-17-2656
- Chua, M. L. K., Wee, J. T. S., Hui, E. P., & Chan, A. T. C. (2016). Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, 387(10022), 1012-1024. doi:10.1016/s0140-6736(15)00055-0
- Cogswell, J., Goldberg, SM., Gupta, AK., Jure-Kunkel, M., Wang, XT., Wiggington, JM. (Nov 21. 2013). FreePatentsOnline.com (<http://www.freepatentsonline.com/20130309250.pdf>).

- de Ruiter, E., Mulder, F., Koomen, B., Speel, E. J., van den Hout, M., de Roest, R., . . . Willems, S. (2020). Comparison of three PD-L1 immunohistochemical assays in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Modern Pathology*, 34. doi:10.1038/s41379-020-0644-7
- Edge, S. B., & Compton, C. C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 17(6), 1471-1474. doi:10.1245/s10434-010-0985-4
- Ferris, R. L., Blumenschein, G., Jr., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A. D., Licitra, L., . . . Gillison, M. L. (2016). Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*, 375(19), 1856-1867. doi:10.1056/NEJMoa1602252
- Freeman, G. J., Long, A. J., Iwai, Y., Bourque, K., Chernova, T., Nishimura, H., . . . Honjo, T. (2000). Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*, 192(7), 1027-1034. doi:10.1084/jem.192.7.1027
- Gajra, S. S. A. (2022, July 12, 2022). Nasopharyngeal Cancer. in *StatPearls. Treasure Island, (FL): StatPearls*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459256/>
- Gao, Y., Zhu, G., Lu, J., Ying, H., Kong, L., Wu, Y., & Hu, C. (2010). Is elective irradiation to the lower neck necessary for N0 nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77(5), 1397-1402. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.062
- Gregoire, V., Ang, K., Budach, W., Grau, C., Hamoir, M., Langendijk, J. A., . . . Lengele, B. (2014). Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*, 110(1), 172-181. doi:10.1016/j.radonc.2013.10.010
- Güven, D. C., Stephen, B., Sahin, T. K., Cakir, I. Y., & Aksoy, S. (2024). Immunotherapy in the First-Line Treatment of Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*, 134(1), 7-17. doi:10.1002/lary.30754
- Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, T. C. S. B. (2022, 2022). Türkiye Kanser İstatistikleri 2018. Retrieved from <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>
- Ho, F. C., Tham, I. W., Earnest, A., Lee, K. M., & Lu, J. J. (2012). Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer*, 12, 98. doi:10.1186/1471-2407-12-98
- International Agency for Research on Cancer, W. H. O. (2020a). Cancer Fact Sheets, Nasopharynx. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/4-Nasopharynx-fact-sheet.pdf>
- International Agency for Research on Cancer, W. H. O. (2020b). Cancer Fact Sheets, Turkey. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
- International Agency for Research on Cancer, W. H. O. (2020c). Online Analysis Map. Retrieved from https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=ranking&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=4&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D
- ITO, T., OKAMOTO, I., TOKASHIKI, K., SATO, H., OKADA, T., YAMASHITA, G., . . . TSUKAHARA, K. (2022). PD-L1 Expression and Survival Rates Using TPS and CPS for Nivolumab-

- treated Head-and-Neck Cancer. *Anticancer Research*, 42(3), 1547-1554.
doi:10.21873/anticanres.15628
- Jankowski, R. (2022). The evo-devo origins of the nasopharynx. *Anat Rec (Hoboken)*, 305(8), 1857-1870. doi:10.1002/ar.24950
- Jiang, S., Li, X., Huang, L., Xu, Z., & Lin, J. (2022). Prognostic value of PD-1, PD-L1 and PD-L2 deserves attention in head and neck cancer. *Front Immunol*, 13, 988416. doi:10.3389/fimmu.2022.988416
- Khan, G., & Hashim, M. J. (2014). Global burden of deaths from Epstein-Barr virus attributable malignancies 1990-2010. *Infectious Agents and Cancer*, 9(1), 38. doi:10.1186/1750-9378-9-38
- Kikuta, S., Iwanaga, J., Kusukawa, J., & Tubbs, R. S. (2019). Triangles of the neck: a review with clinical/surgical applications. *Anat Cell Biol*, 52(2), 120-127. doi:10.5115/acb.2019.52.2.120
- Kirca, K., & KutlutÜrkan, S. (2018). Baş-Boyun Kanserlerinde Radyoterapiye Bağlı Gelişen Erken ve Geç Dönemdeki Semptomların Kontrolü. [Control of Early and Late Stage Symptoms Related To Radiotherapy In Head and Neck Cancers]. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*(2), 110-117.
- Kyzas, P. A., Evangelou, E., Denaxa-Kyza, D., & Ioannidis, J. P. (2008). 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 100(10), 712-720. doi:10.1093/jnci/djn125
- Latchman, Y., Wood, C. R., Chernova, T., Chaudhary, D., Borde, M., Chernova, I., . . . Freeman, G. J. (2001). PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*, 2(3), 261-268. doi:10.1038/85330
- Lee, A. W., Ng, W. T., Hung, W. M., Choi, C. W., Tung, R., Ling, Y. H., . . . Bentzen, S. M. (2009). Major late toxicities after conformal radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma-patient- and treatment-related risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73(4), 1121-1128. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.05.023
- Lee, A. W., Ng, W. T., Pan, J. J., Poh, S. S., Ahn, Y. C., AlHussain, H., . . . Wee, J. T. (2018). International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*, 126(1), 25-36. doi:10.1016/j.radonc.2017.10.032
- Lee, A. W., Sham, J. S., Poon, Y. F., & Ho, J. H. (1989). Treatment of stage I nasopharyngeal carcinoma: analysis of the patterns of relapse and the results of withholding elective neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 17(6), 1183-1190. doi:10.1016/0360-3016(89)90524-5
- Lee, V. H., Lo, A. W., Leung, C. Y., Shek, W. H., Kwong, D. L., Lam, K. O., . . . Leung, T. W. (2016). Correlation of PD-L1 Expression of Tumor Cells with Survival Outcomes after Radical Intensity-Modulated Radiation Therapy for Non-Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *PLoS One*, 11(6), e0157969. doi:10.1371/journal.pone.0157969
- Li, D., Yang, L. N., Lin, J. Y., Wu, Y. Z., Tang, Z., Tu, H. L., . . . Wang, Y. (2023). Eosinophil dynamics during chemo-radiotherapy correlate to clinical outcome in stage II-IVa nasopharyngeal carcinoma patients: Results from a large cohort study. *Radiother Oncol*, 188, 109900. doi:10.1016/j.radonc.2023.109900
- Li, W. F., Sun, Y., Mao, Y. P., Chen, L., Chen, Y. Y., Chen, M., . . . Ma, J. (2013). Proposed lymph node staging system using the International Consensus Guidelines for lymph node levels is predictive for nasopharyngeal carcinoma patients from endemic

- areas treated with intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86(2), 249-256. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.09.003
- Liang, H., Jiang, Y.-F., Liu, G.-Y., Wang, L., Wang, J.-W., Lu, N., . . . Xiang, Y.-Q. (2024). Camrelizumab and apatinib plus induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy in stage N3 nasopharyngeal carcinoma: a phase 2 clinical trial. *Nat Commun*, 15(1), 1029. doi:10.1038/s41467-024-45126-0
- Liang, S.-B., Sun, Y., Liu, L.-Z., Chen, Y., Chen, L., Mao, Y.-P., . . . Ma, J. (2009). Extension of Local Disease in Nasopharyngeal Carcinoma Detected by Magnetic Resonance Imaging: Improvement of Clinical Target Volume Delineation. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 75(3), 742-750. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.11.053>
- Liao, X. B., Mao, Y. P., Liu, L. Z., Tang, L. L., Sun, Y., Wang, Y., . . . Ma, J. (2008). How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72(5), 1368-1377. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.017
- Lin, S., Lu, J. J., Han, L., Chen, Q., & Pan, J. (2010). Sequential chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy in the management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: experience of 370 consecutive cases. *BMC Cancer*, 10, 39. doi:10.1186/1471-2407-10-39
- Lin, Z., Zhang, X., Luo, Y., Chen, Y., & Yuan, Y. (2021). The value of hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio (Hb/RDW), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for the diagnosis of nasopharyngeal cancer. *Medicine*, 100(28), e26537. doi:10.1097/md.00000000000026537
- Long, G., Li, X., Yang, L., Zhao, J., Lu, X., Wang, H., . . . Hu, G. (2021). The clinical prognostic value of PD-L1 after concurrent chemoradiotherapy in Chinese nasopharyngeal carcinoma patients. *Ann Transl Med*, 9(22), 1650. doi:10.21037/atm-21-5175
- Mai, H. Q., Chen, Q. Y., Chen, D., Hu, C., Yang, K., Wen, J., . . . Xu, R. H. (2023). Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(20), 1961-1970. doi:10.1001/jama.2023.20181
- Mai, H. Q., Chen, Q. Y., Chen, D., Hu, C., Yang, K., Wen, J., . . . Xu, R. H. (2021). Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial. *Nat Med*, 27(9), 1536-1543. doi:10.1038/s41591-021-01444-0
- Manasan, C. V., Atun, J. M. L., & Carnate, J. M. (2019). Immunohistochemical Expression of WT1 in Nasopharyngeal Carcinoma Among Filipino Patients in a Tertiary Hospital. *Philippine Journal of Pathology*.
- Marchi, P. D., Leal, L. F., Silva, V. D. d., Silva, E. C. A. d., Lima, V. C. C. d., & Reis, R. M. (2021). PD-L1 expression by Tumor Proportion Score (TPS) and Combined Positive Score (CPS) are similar in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Pathology*, 74(11), 735-740. doi:10.1136/jclinpath-2020-206832
- Moratin, J., Metzger, K., Safaltin, A., Herpel, E., Hoffmann, J., Freier, K., . . . Horn, D. (2019). Upregulation of PD-L1 and PD-L2 in neck node metastases of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 41(8), 2484-2491. doi:10.1002/hed.25713
- Mukherji, S. K., & Castillo, M. (1998). Normal cross-sectional anatomy of the nasopharynx, oropharynx, and oral cavity. *Neuroimaging Clin N Am*, 8(1), 211-218.

- Munakomi, S. (2023, April 3, 2023). Anatomy, Head and Neck, Skull Foramen. *in StatPearls. Treasure Island, (FL): StatPearls*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546621/>
- Nakanishi, Y., Wakisaka, N., Kondo, S., Endo, K., Sugimoto, H., Hatano, M., . . . Yoshizaki, T. (2017). Progression of understanding for the role of Epstein-Barr virus and management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer and Metastasis Reviews, 36*(3), 435-447. doi:10.1007/s10555-017-9693-x
- Ng, W. T., Lee, M. C. H., Chang, A. T. Y., Chan, O. S. H., Chan, L. L. K., Cheung, F. Y., . . . Lee, A. W. M. (2014). The impact of dosimetric inadequacy on treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma with IMRT. *Oral Oncology, 50*(5), 506-512. doi:<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.01.017>
- Ni, W., Qi, W., Xu, F., Cao, W., Xu, C., Chen, J., & Gao, Y. (2020). Prognostic value of nasopharynx tumour volume in local-regional advanced nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Translational Medicine, 8*(5), 223.
- Pan, J. J., Ng, W. T., Zong, J. F., Chan, L. L., O'Sullivan, B., Lin, S. J., . . . Lee, A. W. (2016). Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer, 122*(4), 546-558. doi:10.1002/cncr.29795
- Pan, W. R., Suami, H., Corlett, R. J., & Ashton, M. W. (2009). Lymphatic drainage of the nasal fossae and nasopharynx: preliminary anatomical and radiological study with clinical implications. *Head Neck, 31*(1), 52-57. doi:10.1002/hed.20926
- Pan, X. X., Tong, L. H., Chen, Y. F., Li, F. L., Tang, W. B., Liu, Y. J., & Yang, W. (2019). A simplified T classification based on the 8th edition of the UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Manag Res, 11*, 3163-3169. doi:10.2147/cmar.s185860
- Qureshi, P. A. A. A. (31 May 2020). Foramen ovale - annotated. Retrieved from <https://radiopaedia.org/cases/foramen-ovale-annotated>
- Robbins, K. T., Clayman, G., Levine, P. A., Medina, J., Sessions, R., Shaha, A., . . . Neck, S. (2002). Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 128*(7), 751-758. doi:10.1001/archotol.128.7.751
- Sahinli, H., Akyürek, N., Yılmaz, M., Kandemir, O., Duran, A. O., Kulaçoğlu, S., . . . Özdemir, N. Y. (2020). Good prognostic factor in patients with nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma: Programmed death ligand-1 expression in tumor cells. *J Cancer Res Ther, 16*(Supplement), S43-s47. doi:10.4103/jcrt.JCRT_759_19
- Schardt, J. (2020). [The use of immune checkpoint inhibitors in routine oncology]. *Z Rheumatol, 79*(8), 809-817. doi:10.1007/s00393-020-00876-2
- Schiff, B. A. (December 2022, 23.01.2024). Nasopharyngeal Cancer. *MSD Manual Professional Version*. Retrieved from <https://www.msmanuals.com/professional/ear,-nose,-and-throat-disorders/tumors-of-the-head-and-neck/nasopharyngeal-cancer>
- Shaw, S. M., & Martino, R. (2013). The normal swallow: muscular and neurophysiological control. *Otolaryngol Clin North Am, 46*(6), 937-956. doi:10.1016/j.otc.2013.09.006
- Shiravand, Y., Khodadadi, F., Kashani, S. M. A., Hosseini-Fard, S. R., Hosseini, S., Sadeghirad, H., . . . Kulasinghe, A. (2022). Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol, 29*(5), 3044-3060. doi:10.3390/curroncol29050247

- Stelow, E. B., & Wenig, B. M. (2017). Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx. *Head Neck Pathol*, 11(1), 16-22. doi:10.1007/s12105-017-0787-0
- Su, Z. Y., Siak, P. Y., Leong, C. O., & Cheah, S. C. (2023). The role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. *Front Microbiol*, 14, 1116143. doi:10.3389/fmicb.2023.1116143
- Tabuchi, K., Nakayama, M., Nishimura, B., Hayashi, K., & Hara, A. (2011). Early detection of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Otolaryngol*, 2011, 638058. doi:10.1155/2011/638058
- Takasugi, Y., Futagawa, K., Konishi, T., Morimoto, D., & Okuda, T. (2016). Possible association between successful intubation via the right nostril and anatomical variations of the nasopharynx during nasotracheal intubation: a multiplanar imaging study. *J Anesth*, 30(6), 987-993. doi:10.1007/s00540-016-2253-7
- Tang, L., Mao, Y., Liu, L., Liang, S., Chen, Y., Sun, Y., . . . Ma, J. (2009). The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma: analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging. *Cancer*, 115(3), 680-688. doi:10.1002/cncr.24049
- van Hasselt, C. A., & John, D. G. (1994). Diagnosing nasopharyngeal cancer. *Laryngoscope*, 104(1 Pt 1), 103-104. doi:10.1288/00005537-199401000-00019
- van Velsen, J. S., van der Vegt, B., Plaat, B. E. C., Langendijk, J. A., Epskamp-Kuijpers, C. C. H. J., van Dijk, B. A. C., & Oosting, S. F. (2024). Nasopharyngeal carcinoma: nationwide trends in subtype-specific incidence and survival over 3 decades in a non-endemic area. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 150(2), 49. doi:10.1007/s00432-023-05547-8
- Wang, R., & Kang, M. (2021). Guidelines for radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Precision Radiation Oncology*, 5(3), 122-159. doi:<https://doi.org/10.1002/pro6.1123>
- Wisdom, A. J., Barker, C. A., Chang, J. Y., Demaria, S., Formenti, S., Grassberger, C., . . . Schoenfeld, J. D. (2024). The next chapter in immunotherapy and radiation combination therapy - cancer-specific perspectives. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. doi:10.1016/j.ijrobp.2023.12.046
- Yang, Y., Pan, J., Wang, H., Zhao, Y., Qu, S., Chen, N., . . . Fang, W. (2023). Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). *Cancer Cell*, 41(6), 1061-1072.e1064. doi:10.1016/j.ccell.2023.04.014
- Yang, Y., Qu, S., Li, J., Hu, C., Xu, M., Li, W., . . . Zhang, L. (2021). Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 22(8), 1162-1174. doi:10.1016/s1470-2045(21)00302-8
- Yilmaz, E., Ismaila, N., Bauman, J. E., Dabney, R., Gan, G., Jordan, R., . . . Mell, L. K. (2023). Immunotherapy and Biomarker Testing in Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancers: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 41(5), 1132-1146. doi:10.1200/jco.22.02328
- Zhang, J., Fang, W., Qin, T., Yang, Y., Hong, S., Liang, W., . . . Zhang, L. (2015). Co-expression of PD-1 and PD-L1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma. *Med Oncol*, 32(3), 86. doi:10.1007/s12032-015-0501-6

- Zhang, Y., Chen, L., Hu, G. Q., Zhang, N., Zhu, X. D., Yang, K. Y., . . . Ma, J. (2019). Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*, *381*(12), 1124-1135. doi:10.1056/NEJMoa1905287
- Zhang, Y., Zhang, Z. C., Li, W. F., Liu, X., Liu, Q., & Ma, J. (2019). Prognosis and staging of parotid lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma: An analysis in 10,126 patients. *Oral Oncol*, *95*, 150-156. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.06.013